UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1973 THESE N°

74

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplome d'état)

PAR

Jean-Paul CAILLARD
né le 19 Décembre 1941
à Saint-Just-en-Chaussée (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

x
x x

Les mouvements anormaux observés au cours du traitement des syndromes parkinsoniens par la Levodopa

---

PRESIDENT : Monsieur F. LHERMITTE, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548021_0021

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

Année 1973 THESE N°

POUR LE

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplome d'état)

PAR

Jean-Paul CAILLARD
né le 19 Décembre 1941
à Saint-Just-en-Chaussée (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

x
x x

Les mouvements anormaux observés au cours du traitement des syndromes parkinsoniens par la Levodopa

---

PRESIDENT : Monsieur F. LHERMITTE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

à Marie José et Avril

en témoignage d'amour

à mes Parents

avec toute mon affection et ma reconnaissance

à Odile, François et Michel

à mon Grand-père

In Mémorian

à mes Beaux-Parents et à ma Belle-Soeur

à tous les miens

à mes amis.

au Docteur Jean SIGWALD, Médecin des Hôpitaux,
Chef de Service à l'Hôpital Léopold-Bellan,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué et l'exemple qu'il nous a donné.

à Monsieur le Professeur Jean LHERMITTE, Chef de Service à l'Hôpital de La Salpétrière,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

qu'il reçoive ici le témoignage de notre profonde admiration et de notre vive reconnaissance.

LES MOUVEMENTS ANORMAUX OBSERVES

AU COURS DU TRAITEMENT

DES SYNDROMES PARKINSONIENS

PAR LA LEVODOPA

PLAN

page

INTRODUCTION

I - PRESENTATION DES MALADES ET DE LEUR TRAITEMENT. 4

A) les malades et leur maladie

B) le traitement par la Lévodopa et ses résultats

II - ETUDE DESCRIPTIVE DES MOUVEMENTS ANORMAUX. 12

A) fréquence globale

B) description détaillée d'après le siège

C) importance globale

III - ETUDE ANALYTIQUE DES CONDITIONS D'APPARITION. 27

A) selon le terrain et les formes de la maladie

B) selon le traitement et ses résultats

IV - ETUDE DIFFERENTIELLE DES MOUVEMENTS ANORMAUX. 37

A) généralités

B) place des dyskinésies observées sous Lévodopa

C) essai de classement

V - DISCUSSION ANATOMO ET PHYSIOPATHOLOGIQUE 48

A) rappels fondamentaux

B) exposé et confrontation des théories actuelles

CONCLUSION

I - INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est constituée cliniquement par des troubles moteurs associant selon des modalités variables, tremblement, hypertonie et akinésie. Cette appellation est en principe réservée à une forme idiopathique, dégénérative et parfois familiale, décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson. Son mécanisme causal n'est pas encore élucidé.

Les syndromes parkinsoniens réalisent des tableaux cliniques très voisins dans des circonstances étiologiques très diverses : après certaines formes d'encéphalites surtout, mais aussi après certaines lésions vasculaires, toxiques ou tumorales du tronc cérébral et après administration de certaines drogues neuroleptiques.

Une lésion anatomique est commune à la maladie de Parkinson et aux syndromes parkinsoniens : la dépigmentation du Locus Niger. Reconnue en 1895 par BRISSAUD (1), liée à l'origine de la maladie en 1919 par TRETIAKOFF (2), cette altération a toujours été retrouvée par la suite. Tout récemment, ses caractères viennent d'être précisés dans une étude approfondie d'ESCOUROLLE et coll (3).

Un trouble de nature biochimique est également constant : la diminution de la concentration et de l'excrétion de la Dopamine, cathécolamine cérébrale presqu'entièrement contenue dans les noyaux gris centraux et plus particulièrement le locus niger (4) (5). Cette découverte a été faite simultanément et indépendamment en 1960 par EHRINGER et HORNYKIEWICZ (6) à Vienne et par Barbeau et coll (7) (8) à Montréal.

Les essais de traitement qui suivirent, utilisant la L-DOPA précurseur immédiat de la dopamine (la dopamine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique), furent trop courts et effectués à des doses trop faibles : les résultats positifs observés sur l'akinésie et la rigidité n'étaient pas assez nets et durables pour être utilisables (9) (10).

Ce n'est qu'en 1966 que le traitement des parkinsoniens par la L-Dopa est devenu d'un intérêt pratique indiscutable lorsque Cotzias et coll. décidèrent de l'utiliser à des doses importantes progressivement croissantes (11) (12).

Des effets secondaires apparaissent alors, rarement graves, mais qui gênent le traitement : troubles digestifs, cardio-vasculaires, psychiatriques et neurologiques. Ces derniers, fréquents, sont les plus curieux.

Il s'agit de mouvements involontaires anormaux, très variés, atypiques et d'importance inégale selon les auteurs, mais décrits de la même manière par tous ceux qui les ont observés : Cotzias (13) (14), Barbeau (15), Siegfried (16) (17), Yahr (18) (19) (20), Tissot (21) (22) (23), Markham (24), Lhermitte (25) (26), et Sigwald (27) (28).

Intervenant dans la phisiologie d'un ensemble de neurones aux interactions et aux connections encore mal déterminées, le système extrapyramidal, (ou plus précisément le système "strio-pallidal" défini récemment par POIRIER (29) (30).) "La L-Dopa nous enseigne autant par la maladie qu'elle guérit que par les maladies qu'elle ne guérit pas ou aggrave (chorée de Huntington, ...) ou par les nouvelles symptomatologies qu'elle crée (mouvements anormaux)..." (J. de AJURIAGUERRA, discours d'ouverture du IVe Symposium de Bel-Air, Genève, 1970, consacré aux "Monoamines, Noyaux gris centraux et Syndrome de Parkinson").

I - PRESENTATION DES MALADES ET DE LEUR TRAITEMENT

Notre étude porte sur 160 cas de parkinsoniens traités par la Lévodopa, en milieu hospitalier et en ambulatoire, dans le service du Docteur Sigwald à l'Hôpital Léopold Bellan de Paris.

L'hospitalisation était le fait des formes sévères de la maladie et des formes compliquées ou susceptibles de l'être.

Dans ce premier chapitre nous donnerons les principales caractéristiques de cet ensemble de cas.

A - LES MALADES ET LEUR MALADIE

1) SEXE. Sur 160 malades, 61 étaient du sexe féminin, soit 38 %.

2) AGE. La répartition par âge des malades était la suivante :

- moins de 40 ans ..... 5 cas, soit ..... 3 %
- de 40 à 49 ans ..... 12 cas, soit ..... 7,5 %
- de 50 à 59 ans ..... 39 cas, soit ..... 24,5 %
- de 60 à 69 ans ..... 69 cas, soit ..... 43 %
- 70 ans et plus ..... 35 cas, soit ..... 22 %

Ces chiffres correspondent à ceux donnés par la plupart des auteurs. Récemment, HOEHN (31) trouvait 40 % de femmes et une nette prédominance entre 60 et 70 ans dans une étude portant sur plusieurs milliers de cas.

3) ANCIENNETE DU SYNDROME. 77 % des malades avaient débuté leur maladie depuis moins de 13 ans, 60 % depuis moins de 9 ans et 25 % depuis moins de 5 ans.

23 % présentaient donc des signes remontant à plus de 12 ans, 12,5 % à plus de 16 ans, 7 % à plus de 20 ans et 3, 75 % à plus de 24 ans.

4) EVOLUTIVITE. Nous avons distingué des formes :

- stabilisées ..... 10 cas, soit ..... 6 %
- d'évolution lente ..... 128 cas, soit ..... 80 %
- subaigües ..... 22 cas, soit ..... 14 %

5) INTERVENTIONS CHIRURGICALES. 20 malades avaient été opérés, dont 9 des deux côtés et 11 d'un seul côté.

6) INTENSITE DE LA MALADIE. Nous avons utilisé pour mesurer l'intensité des différents signes cliniques de la maladie une échelle standard très détaillée mise au point dans la service par le docteur SIGWALD.

A condition d'observer une certaine procédure, la méthode

permet, moyennant un minimum d'erreur d'observation, d'évaluer l'importance et de suivre l'évolution de chacun des éléments pris en considération. En utilisant des coefficients de pondération, elle permet en outre d'évaluer l'intensité globale de la maladie et de comparer entre eux les différents syndromes parkinsoniens.(32)(33)

Nous avons ainsi classé tous nos cas en formes :

- très fortes ..... 13 cas, soit ..... 8 %
- fortes ..... 65 cas, " ..... 40 %
- moyennes ..... 65 cas, " ..... 40 %
- légères ..... 17 cas, " ..... 11 %

7) ORIGINE SUPPOSEE DU SYNDROME. Nous avons distingué des formes :

- idiopathiques ..... 50 cas, soit ..... 31 %
- post-encéphalitiques probables 100 cas, soit ..... 62,5 %
- post-encéphalitiques certains 6 cas, soit ..... 4 %
- divers ..... 4 cas, soit ..... 2,5 %

Dans les "divers", nous avons regroupé une forme post-neuroleptique, une forme après encéphalomyélite, une forme artériopathique et une forme post-manganique.

On ne manquera pas d'être frappé par le nombre élevé de formes post-encéphalitiques probables. C'est que nous avons considéré comme tels tous les syndromes dans lesquels nous avons trouvé groupés en un ensemble évocateur les signes de la série post-encéphalitique :

- début des troubles avant 40 ans, unilatéralité nette et prolongée, tremblement absent ou discret,
- crises oculogyres, blepharospasmes,
- paralysies de la convergence surtout.

Ce dernier signe a été systématiquement recherché et lorsque la convergence n'était pas abolie, le syndrome n'était pas considéré comme post-encéphalitique.

B - LE TRAITEMENT PAR LA LEVODOPA ET SES RESULTATS

1) MODE D'ADMINISTRATION. La Lévodopa a été administrée de manière prudente et progressive. Le plus souvent le traitement a été commencé en milieu hospitalier, après bilan clinique et biologique.(32)(33)

La dose quotidienne était de 0,250 ou de 0,500 g. au départ, puis l'augmentation était réalisée par paliers de deux à quatre jours, plus ou moins vite selon l'état du malade et selon sa tolérance au produit. Finalement la posologie variait beaucoup : certains malades n'ont jamais supporté 0,5 g. tandis que d'autres ont pu absorber 8 g. par jour sans amélioration.

L'ingestion du médicament avait toujours lieu au milieu des repas, répartie en trois à six prises, avec au besoin absorbtion d'un peu d'aliments entre les repas.

2) TRAITEMENTS ASSOCIES. Le traitement classique antérieur était généralement maintenu, au moins au début du traitement, sauf lorsqu'il comportait des contre-indications à la Lévodopa, ou lorsqu'il paraissait manifestement mal adapté ou inutilement excessif.

Ultérieurement des tentatives de diminution ou de modification était effectuées,mais le traitement antérieur a rarement pu être complètement supprimé,surtout en ce qui concerne les drogues contre le tremblement.

Les drogues adjuvantes étaient supprimées systématiquement, surtout les neuroleptiques. Les antidépresseurs n'ont pas toujours pu être évités et des anxiolytiques non incisifs (Valium) ou des décontracturants (Théralène) ont été largement tolérés.

Bien entendu les contre-indications déjà connues de la L-Dopa ont été respectées (IMAO, amines pressives, vitamine B 6, neuroleptiques).

3) ARRETS DE TRAITEMENT. Dans /20 cas/ le traitement a du être suspendu avant la fin du troisième mois, dont 14 fois avant la fin du

premier mois, parce que :

- le résultat était nul malgré de fortes doses (3 cas) ;
- le résultat était insuffisant par rapport au traitement classique antérieur (3 cas) ou par rapport aux inconvénients dus à la Lévodopa (5 cas), malgré encore de fortes doses ;
- le résultat était nul ou insuffisant et des complications ne permettaient pas d'augmenter la dose de Lévodopa (8 cas) ;
- le résultat était satisfaisant mais des complications trop importantes étaient apparues (7 cas). Cependant, dans 3 de ces derniers cas, le traitement a pu être repris ultérieurement à dose plus faible, plus fractionnée ou plus lentemnt croissante.

Les mouvements anormaux sont apparus six fois comme des causes d'arrêt de traitement, deux fois à doses faibles alors que le résultat était nul, quatre fois alors qu'il était satisfaisant.

Deux fois, le traitement a été repris prudemment sans que les mouvements anormaux redeviennent très gênants.

4) DUREE DU TRAITEMENT. 137 malades ont donc finalement supporté le traitement et nous avons compté que :

- 2 ont eu plus de 18 mois de traitement ;
- 25 ont eu entre 12 et 18 mois ;
- 65 entre 6 et 12 mois ;
- 38 entre 3 et 6 mois ;
- 7 moins de 3 mois.

5) RESULTATS GLOBAUX. Si nous considérons les résultats du traitement par la Lévodopa dans notre échantillon, quelle qu'ait pu être la durée de celui-ci, nous trouvons :

- 33 très bons résultats, soit ..... 22,5 %
- 55 bons,..... 34,5 %
- 29 moyens,..... 18 %
- 15 légers,..... 9,5 %
- 2 nuls,..... 1,25 %
- 23 traitements arrêtés..... 14,5 %
  (dont 1 très bon, 1 bon, 2 moyens, 8 légers et 11 nuls)

Soit 75 % de résultats satisfaisants, (très bons, bons, moyens)

Et 25 % de résultats insuffisants ou compliqués.

6) RESULTATS DETAILLES. Or dans un certain nombre de cas (9 exactement) le résultat aurait été meilleur s'il n'avait fallu diminuer la dose de Lévodopa à cause d'une mauvaise tolérance quelconque.

En ne tenant pas compte de ces diminutions ni des arrêts de traitement, on obtient le tableau suivant donnant les résultats du traitement sur le syndrome clinique :

- 42 très bons résultats, soit ..... 26 %
- 54 bons résultats, soit ..... 34 %
- 30 résultats moyens, soit ..... 19 %
- 21 résultats légers, soit ..... 13 %
- 13 résultats nuls, soit ..... 8 %

Ces chiffres mesurent l'efficacité proprement dite de la Lévodopa sur les symptômes de la maladie. C'est à eux que nous nous référerons par la suite pour analyser l'apparition des mouvements anormaux en fonction de l'amélioration clinique. Dans l'immédiat, nous pouvons examiner en fonction de quels critères ces résultats sont susceptibles de varier.

a) Age des malades : avant 50 ans (17 cas) nous avons eu 65 % de bons ou très bons résultats et 17,5 % résultats légers ou nuls.

Entre 50 et 59 ans, respectivement 72 et 18 %, sur 39 cas.

Entre 60 et 69 ans, 62 et 20 %, sur 69 cas.

Au dessus de 70 ans, 40 et 28,5 %, sur 35 cas.

Les résultats sont meilleurs avant 60 ans et nettement plus mauvais après 70 ans.

b) Ancienneté du syndrome : nous avons de même de moins bons résultats dans les formes anciennes que dans les formes récentes :

- 64 % de bons ou très bons résultats et 18 % de résultats légers ou nuls dans les formes remontant à moins de 5 ans (39 cas) ;
- encore 63 et 18,5 % dans le total des formes remontant à moins de 9 ans (98 cas) ;
- mais respectivement 55 % et 26 % dans le total des formes datant de plus de 8 ans (62 cas) ;
- et enfin 54 % et 30 % dans les formes de plus de 12 ans (37 cas).

Il n'y a cependant rien de spectaculaire dans ces différences et il est vrai que les sujets âgés recevaient généralement

des doses plus prudentes de Lévodopa et que les formes anciennes s'assimilaient souvent aux formes les plus sévères. Or nous allons maintenant voir que l'intensité préalable du syndrome semble aussi jouer un certain rôle.

c) Intensité préalable du syndrome : nous avons eu en effet 69,5 % de bons ou très bons résultats dans les 82 formes moyennes et légères de la maladie et seulement 50 % dans les formes fortes ou très fortes. Dans les premières il y a eu 13,5 % résultats légers ou nuls contre 29,5 % dans les secondes.

d) Etiologie supposée du syndrome : nous avons trouvé un meilleur résultat dans nos formes post-encéphalitiques possibles ou certaines (106 cas), avec 65 % de bons ou très bons résultats et 17 % de résultats légers ou nuls, que dans les formes idiopathiques certaines (50 cas), avec respectivement 56 % et 30 % de résultats identiques.

e) Nature des symptômes : nous avons constaté que la Lévodopa agissait mieux pour combattre l'akinésie (65 % de bons ou très bons résultats contre 21 % de résultats légers ou nuls) que dans la rigidité (58 % contre 28,5 %) et le tremblement (50 % contre 27 %).

Il faut signaler que l'action se manifeste toujours d'abord sur l'akinésie, parfois spectaculairement, et secondairement sur la rigidité et éventuellement le tremblement.

f) La durée du traitement : les arrêts de traitement se sont tous produits avant le 3e mois. Passé ce cap l'état du malade va aller en s'améliorant continuellement, ainsi que nous l' a montré la récapitulation de nos bilans cliniques :

- au 45e jour : 52 % de bons et très bons résultats (sur 102 bilans) ;
- au 3e mois : 64 % (sur 102 bilans) ;
- au 6e mois : 74 % (sur 92 bilans) ;
- au 12e mois : 82 % (sur 27 bilans).

Souvent la posologie a même été diminuée pendant ce temps, à cause d'une mauvaise tolérance ou à titre d'économie. Cependant, à condition de ne pas descendre au dessous d'un seuil variable avec chaque malade, l'amélioration obtenue était souvent conservée dans l'immédiat, voire accentuée par la suite. Inversement, l'accroissement de la

dose journalière au dessus de ce seuil était généralement inutile à poursuivre et souvent néfaste pour le malade. C'est ce seuil que nous avons défini comme la dose quotidienne optimale de Lévodopa.

g) La dose de Lévodopa : nous avons établi un tableau des résultats du traitement en fonction de la dose optimale ainsi définie.

Résultats: Dose:	0,5	1g.	1,5	2g.	2,5	3g.	3,5	4g.	4,5	5g./8g.		: Tot.
Très bons		1	6	6	11	8	2	4	2	2		: 42
Bons		4	9	15	9	8	7	2				: 54
Moyens	1	2	6	7	4	5	3	1	1			: 30
Légers			4	2	5	3	1	1	3	1	1	: 21
Nuls	2	1	1	3		2	1	1	1		1	: 13
dont :	3	8	26	33	29	26	14	9	7	3	2	:160
Arrêts de trait.:	3	1	2	3	3	5	1	1	1	1	2	: 23

Nous avons ainsi remarqué :

- une répartition assez large de la dose optimale entre 1 et 5 g.;
- avec une plus grande fréquence entre 2 g. et 2,50 g.;
- une absence de rapport entre la qualité du résultat clinique et la quantité de Lévodopa ingérée par jour ;
- des arrêts de traitement aussi fréquents à toutes les doses.

7) COMPLICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES. 13,5 % de tous nos malades seulement ont été indemnes de tout incident et 12,5 % n'ont présenté que des manifestations très bénignes et transitoires. Il reste que 74 % ont présenté des complications plus ou moins importantes, rarement graves et toujours réversibles par arrêt ou diminution de la posologie, ou encore par simple fractionnement des prises.

Les troubles digestifs ont été les plus fréquents (76 cas), souvent légers (30 cas), parfois importants (13 cas), à type de nausées ou de vomissements. De même les troubles de l'état général n'ont été importants que dans 11 cas et graves dans 3 sur un total de 64 cas, surtout à type d'amaigrissement, d'anorexie, d'asthénie.

Une hypotension orthostatique a été décelée dans 33 cas, permanente dans 5 cas. Les bilans biologiques ont tous été normaux.

Les troubles d'ordre psychiatriques ont été très variés, fréquents (38 cas) et souvent gênants pour le traitement.

Sur le plan neurologique, nous avons eu 17 cas de troubles variés, un cas de coma réversible et 89 cas de mouvements anormaux.

II - ETUDE DESCRIPTIVE DES MOUVEMENTS ANORMAUX

Avant d'approfondir leur examen, nous nous décrirons ces mouvements tels qu'ils nous sont apparus :

- relativement fréquents,
- très divers,
- d'importance inégale,
- d'une grande variabilité.

A - FREQUENCE GLOBALE

Sur les 160 malades que nous venons de présenter, 89 ont été concerné à un moment ou l'autre par des mouvements anormaux, soit une proportion de :

56 %

Ce chiffre peut paraître élevé et il est vrai que nous avons relevé ici les formes les plus discrètes et celles transitoires qui peuvent habituellement passer inaperçues sans une observation prolongée.

Dans ces conditions il correspond aux chiffres les plus forts publiés par la plupart des expérimentateurs.

Les premiers, COTZIAS (14) et BARBEAU (15) notent des mouvements anormaux dans 50 % de leurs cas et Barbeau précise qu'en augmentant les doses, il a l'impression de pouvoir en obtenir dans tous les cas. YAHR (18) (19) (20) signale ensuite leur accroissement avec la durée du traitement : 36 % après six mois de traitement, 40 % après douze mois, 47 % après dix-huit mois, 53 % après deux ans et 57 % au delà. MARKHAM (24) observe le même phénomène : 21 % après trois mois, 24 % après six mois, et 38 % après douze mois.

En France, BOUDIN et coll. (25) (26) (35) en déclare 36 % après six semaines de traitement, 34,5 % après un an et finalement 52,7 % après deux ans. SIGWALD en avait compté 23 fois dans les premiers 45 cas traités, soit 51 %, 34 dans les 61 suivants, mais à ce moment le premier groupe s'était enrichi de 6 nouveaux cas, soit 62 sur 106 malades et 59 % au total. Ultérieurement le deuxième groupe d'enrichissait de 5 cas tandis que dans un troisième groupe de 54 malades nous comptions 21 fois des mouvements anormaux, soit 89 cas sur un total de 160 malades et exactement 55,6 %. Globalement, nous avons eu les chiffre de 35 % au 3e mois, de 52 % au 6e et de 55 % au 12e.

Si nous excluons les formes très discrètes, nous retrouvons un chiffre de 39 % voisin du plus petit énonçé ci-dessus.

B - DESCRIPTION DETAILLEE D'APRES LE SIEGE

Toutes les régions ont été touchées et nous les considèrerons donc une à une puis globalement pour décrire les mouvements d'ensemble.

D'autre part nous citerons en annexe quelques unes de nos observations parmi les plus intéressantes. Elles permettent de mieux saisir la réalité clinique de ces manifestations.

1) AU NIVEAU DE LA TETE. C'est de loin le siège le plus fréquent, ainsi que le soulignent d'ailleurs tous les auteurs. Chez nous, elle a été intéressée 72 fois sur 89, soit dans les 4/5 des cas. Les mouvements peuvent se localiser aux yeux, à la langue, aux lèvres, à la machoire, aux muscles de la face ou à ceux du cou pris séparément, mais le plus souvent ils toucent simultanément plusieurs formations en particulier dans la région oro-bucco-linguale et faciale.

a) Les yeux sont souvent écarquillés (11 fois), ce qui, avec la fixité du regard habituelle chez ces malades, donne un aspect tout à fait remarquable. Il s'agit d'une double rétraction des paupières. Parfois c'est l'inverse : les yeux se ferment dans une brusque contraction des muscles du visage, rappelant un blépharospasme complet et permanent (3 cas). Le globe oculaire lui-même a été rarement concerné dans nos observations (2 fois), se déplaçant vers le haut comme dans une crise oculogyre. Nous n'avons pas observé de brusques déviations latérales des yeux avec parfois rotation conjuguée de la tête comme le note BARBEAU (15), ni d'accès mydriatique.

b) La région oro-bucco-linguale est de loin la plus touchée (54 fois) mais il ne faut pas oublier que c'est aussi à ce niveau qu'on peut spontanément observer des dyskinésies chez tout parkinsonien, surtout dans les formes postencéphalitiques. Une dizaine de nos malades en présentaient avant leur traitement par la Lévodopa, trois fois assez fortement, et tous ont vu leurs dyskinésies s'accroître de manière importante sous l'effet du traitement.

- La langue a été mobilisée dans 35 de nos cas. 31 fois il s'agissait de mouvements de torsion et de reptation d'importance variable, s'ef-

fectuant en dedans ou légèrement en dehors de la bouche.Parfois, ils sont donc à peine visible (lorsque la bouche est fermée), parfois au contraire ils gênent considérablement le malade aussi bien pour parler (il doit profiter d'un moment de répit) que pour manger et pour son entourage. Il en est de même des mouvemnts de protrusion de la langue (30 cas), bénins lorsqu'ils sont rapides et intermittents, parfois rythmés rapidement, parfois très espacés, très pénibles pour le malade lorsqu'ils deviennent importants et durables : véritables saillies monstrueuses durant 20, 30 ou 40 secondes (5 cas) s'accompagnant généralement de mouvements de torsion (4 cas). Dans 2 cas en outre, il y a eu association entre mouvements de torsion et de reptation et mouvements de protrusion rapides.

- Les lèvres sont fréquemment (29 fois) l'objet d'un pincement qui peut aussi bien avoir lieu en dedans qu'en dehors de la bouche, réalisant dans ce dernier cas un aspect en "museau de tanche". Rarement il s'agit d'une torsion latérale qui participe en fait des mouvements de la face.

- La bouche peut parfois (7 cas) se maintenir ouverte pendant plusieurs dizaines de secondes, voire minutes, avec ou sans protrusion de la langue, réalisant un aspect de "baillement de carpe".

Des mouvements de machonnement sont fréquents (27 cas), à type de rumination (Barbeau) ou de machonnement de lapin (Sigwald). Enfin on observe des mouvements d'ouverture et de fermeture de la bouche, qui peuvent être plus ou moins réguliers, continuels ou intermittents (13 cas). Parfois les contractions de la machoire sont si brusques et si fortes que la langue peut être mordue si elle sort à ce moment.

Tous ces mouvements de la bouche peuvent encore gêner le malade pour parler et pour manger, mais seulement, là aussi, s'ils sont importants, ce qui n'est pas le cas habituel. Et il y a presque toujours des moments de rémission, au repos, lorsque le malade est seul, lorsque la dernière ingestion de Lévodopa commence à faire moins d'effet.

c) La face est le siège de mouvements nombreux (34 cas) et surtout, comme on peut l'imaginer dans une région habituellement aussi chargée en expression, très variés. C'est d'ailleurs ce qui frappe le plus chez des malades qui présentent, eux, depuis parfois longtemps, un

faciès plutôt figé. Mais là encore on trouve d'une part des mouvements plus ou moins rythmés et réguliers, plus ou moins intermittents, et d'autre part des mouvements à type de contractions plus ou moins durables et répétés. Ici s'ajoute la notion d'uni ou de bilatéralité.

On peut donc avoir toutes sortes de mimiques, depuis le pseudotic très épisodique jusqu'au pseudo-trismus bilatéral en passant par des rictus uni- ou bilatéraux, des grimaces incessantes, des crispations rapides, des aspects de spasme hémifacial (9 cas). Souvent les peauciers du cou sont entrainés dans le mouvement (13 cas) et parfois leur contraction est isolée (3 cas).

Tous ces mouvements peuvent se produire isolément mais bien souvent ils accompagnent ceux de la bouche et de la langue. Ils peuvent se déclencher spontanément mais surtout par la parole et lors de mouvements volontaires des membres pour écrire ou manger ou tout simplement pour marcher.

La gène pour le malade n'est importante que pour les cas de trismus (2) lorsqu'ils se prolongent des heures. L'entourage se plaint souvent davantage que le malade car le côté disgracieux les inquiète. Par contre ils passent souvent inaperçus lorsqu'il s'agit d'un simple sourire forcé, d'un léger tic, d'une contraction des plis du front.

d) Le cou est également souvent atteint (29 fois), faisant évidemment participer la tête à ses contractions variées : on retrouve les trois types de mouvements que nous avons décrits précédemment pour la langue et la bouche :

- alternatifs plus ou moins rythmés et rapides, toujours dans le sens antéro-postérieur (8 cas), (Barbeau en a décrit dans le sens latéral).
- mouvements de rotation ("gêne du col"), très fréquents (19 cas) ;
- contractions plus ou moins persistantes et importantes (6 cas), brusques, qui peuvent se produire d'un seul côté ou des deux côtés, parfois alternativement, parfois simultanément, et qui réalisent parfois des aspects de torticolis spasmodiques en moins stéréotypés et moins saccadés, avec souvent extension aux muscles du visage.

D'autre part on peut observer des mouvements lents avec parfois une pose plus ou moins prolongée en fin de mouvement, qui peut-être antéro-postérieur (11 cas) évoquant un geste de salutation, ou latéral (8 cas).

2) AU NIVEAU DU TRONC. Il faut distinguer deux sortes de manifestations : respiratoires et posturales.

a) Posturales : elles ont été constatées 12 fois. Dans 6 cas c'était des mouvements alternatifs assez irréguliers à type de balancement antéropostérieur en position assise ou d'oscillations en avant en position debout ou pendant la marche ("marche dans le vent"). Dans un de ces cas la flexion du tronc était rythmée dans le sens latéral.

Dans dix autres cas la flexion du tronc était plus ou moins durable, soit en avant (6 fois), soit latéralement (4 fois) avec dans cette dernière éventualité flexion de compensation donnant un aspect de pseudo-scoliose, aussi bien en position assise que debout.

Enfin dans deux cas nous avons vu des mouvements de rotation du bassin se traduisant par une véritable "danse du ventre".

Tous ces mouvements cessent en position couchée.

b) Respiratoires : il s'agissait de contractions diverses du diaphragme, parfois rapides et régulières produisant une respiration haletante, parfois irrégulières, avec impression de blocage assez angoissante pour le malade. Dans le premier cas le rythme est de 40 à 50 mouvements par minute, dans le second il est très variable mais il ne descend pas au-dessous de 15 par minute, les "blocages" ne durant en fait pas plus de quelques secondes.

Ces manifestations respiratoires ont été rencontrées chez 15 de nos malades et il faut signaler leur caractère plus angoissant que réellement dangereux, car elles furent transitoires et toujours susceptibles d'être controlées par la volonté, au moins quelques instants

3) AU NIVEAU DES MEMBRES. Survenant très fréquemment ensemble ou successivement chez un même malade (20 fois), les mouvements des membres sont assez comparables à la main et au pied, au bras et à la jambe, mais ils doivent être décrits séparément.

Il faut signaler tout de suite que dans leur ensemble ces mouvements des membres gênent bien davantage le malade que les mouvements de la tête car même peu importants ils parasitent souvent ses gestes et les rendent hasardeux, alors même qu'il se sent justement "libéré" par le traitement.

a) Au membre supérieur, atteint dans 34 cas, tous les segments peuvent être touchés. Les mouvements alternatifs et les mouvements de torsion sont les plus fréquents, mais on peut aussi en découvrir quelques autres :

- à la main, aux doigts, les mouvements alternatifs sont représentés par des mouvements d'ouverture-fermeture de la main, plus ou moins complètement, à la fréquence de 8 à 10 fois par minute (6 cas). Les mouvements choréo-athétosiques sont réduits au minimum à un mouvement de flexion-extension des doigts l'un après l'autre (8 cas) ou bien s'étendent au poignet (5 cas) qui entre en mouvement de rotation ou de reptation si les doigts restent étendus. Enfin on peut avoir (2 cas) une simple crispation des doigts en flexion.

- au bras, à l'épaule, les seuls mouvements alternatifs isolés sont des mouvements d'écartement-rapprochement du coude (3 cas). En général ils surviennent en même temps que des mouvements de torsion du bras qui s'enroule en pronation tout en se portant en dehors et plus ou moins en arrière (15 cas). Parfois (5 cas), le mouvement est encore plus ample et le bras remonte en arrière et effectue un mouvement de moulinet rappelant le ballisme. Ces mouvements amples peuvent se voir au repos mais sont surtout déclenchés par la marche.

Enfin il existe de temps en temps (9 cas) un haussement d'une ou des deux épaules, rapide ou durable, accompagnant parfois un mouvement de la tête du même côté.

- l'ensemble des membres supérieurs peut être le siège de mouvements stéréotypés lents qui, pris isolément, pourraient passer pour normaux : geste de se passer la main dans les cheveux, de se toucher le nez ou de se lisser la moustache. C'est leur répétition, toutes les dix ou quinze secondes, qui les rend bizarres : le malade s'en rend compte et les arrête parfois en plein mouvement, mais ils finissent toujours par revenir dès qu'il n'y prête plus attention. Nous les avons noté dans 4 cas. D'autre part, dans 7 cas nous avons relevé une accentuation du mouvement gestuel à la parole, une impossibilité des mains à tenir en place, même parfois au repos (Barbeau appelle ce phénomène une "latinisation" des mains). Inversement dans un dernier cas isolé, le geste s'interrompait d'un seul coup, parfois en l'air, et le malade devait le "débloquer" par un effort de volonté ou avec l'autre main.

b) Au membre inférieur, atteint dans 32 cas, les mouvements ne sont pas tout à fait les mêmes au repos, en position assise ou couchée, et à la marche ou debout.

- au pied, il peut exister à peu près les mêmes mouvements qu'à la main et aux doigts : simple crispation des orteils (2 cas), mouvements alternatifs de flexion-extension du pied ou seulement des orteils réunis et parfois du seul gros orteil (13 cas), mouvements de flexion-extension des orteils l'un après l'autre, diffusant souvent au pied qui entre en reptation en se tordant vers l'intérieur (13 cas)

- à la jambe, à la cuisse, les mêmes types de mouvements peuvent se voir par extension des mouvements du pied : flexion-extension de la jambe en position assise (8 cas), qui provoque un frottement du pied par terre, allant parfois jusqu'à une flexion de la cuisse sur le bassin ; torsion-reptation de la jambe (7 cas), nettement accentuée lors de la marche, la pointe du pied se traînant par terre et se portant ensuite volontiers légèrement en arrière et plus ou moins fortement en dehors avant de revenir en avant.

En position assise seulement peuvent se voir des oscillations latérales du genou (2 cas), plus ou moins rythmées.

En position debout ou à la marche il se produit parfois des flexions intempestives du genou (5 cas), plus ou moins importantes, faisant faire au malade une génuflexion si le corps reste droit, ou une véritable révérence si en même temps il se penche en avant.

- la marche est ainsi fréquemment modifiée par des mouvements du membre inférieur que son propre fait exagère, de même qu'elle exagère généralement les mouvements des membres inférieurs et de la tête ou de la face, comme nous l'avons relevé dans 43 cas. Il en résulte parfois (9 cas) une marche désordonnée, désarticulée, avec gesticulations dans tous les sens (3 cas), ces gesticulations pouvant se produire alors que la marche est normale (2 cas).

In versement la marche peut devenir raide, le malade se dandinant sur les talons (3 cas) : "démarche de paon".

Enfin elle peut trop s'assouplir, devenir "élastique", le malade sautillant sur la pointe des pieds (5 cas).

4) MOUVEMENTS D'ENSEMBLE. Nous venons de voir que la marche accentuait tous les mouvements dans la moitié des cas. La parole est également une cause d'augmentation générale des mouvements : nous l'avons noté dans 29 cas, soit chez 1/3 de nos malades. Il convient de souligner que ce sont à chaque fois les mouvements de torsion, dits "choréoathétosiques" qui sont surtout le fait de cette aggravation à l'effort et d'une manière générale lors du mouvement volontaire, (car il se produit aussi une accentuation des mouvements lorsque le malade veut écrire, manger lui-même ou se brosser les dents).

Par contre les mouvements alternatifs surviennent de préférence au repos et sont souvent arrêtés ou masqués par le mouvement volontaire, ou par les autres mouvements anormaux déclenchés par lui.

Nous avons déjà signalé les 5 cas de gesticulations importantes entraînées par la marche. Il faut ajouter 7 cas où les mouvements, bien que généralisés, étaient beaucoup plus discrets mais néanmoins remarquables, donnant au comportement du malade un certain manièrisme qui n'existait pas auparavant, une attitude un peu guindée.

Enfin nous avons observé deux cas d'akathisie, avec piètinement d'un pied sur l'autre, impatiences dans les jambes. Ce sont là des manifestations courantes chez les parkinsoniens, mais il est intéressant de noter leur survenue sous l'effet de la Lévodopa : ces malades n'avaient d'akathisie que deux heures environ après l'ingestion du médicament.

C - IMPORTANCE GLOBALE

On conçoit que l'importance des mouvemnts anormaux soit difficiles à juger dans chaque cas. Non seulement leur plus ou moins grande étendue n'est pas forcément une gêne pour le malade (et donc pour le traitement), mais de plus ils sont extrêmement variables.

1) VARIABILITE. Dans leur intensité propre, dans leur fréquence, leur amplitude, leur étendue et même leur type, tous les mouvements que nous venons de décrire ont été très variables d'un malade à l'autre. De plus ils pouvaient se modifier d'un jour à l'autre chez un même malade, voire d'un moment à l'autre au cours d'un seul examen.

L'horaire de la dernière ingestion du médicament joue la plus grande importance : les mouvements - normaux aussi bien qu'anormaux - sont toujours plus faciles ou plus importants environ une à deux heures après la prise d'une dose suffisante de Lévodopa. Parfois ils n'apparaissent qu'à ce moment, où l'action de la Lévodopa est toujours maximum.

Si le produit est absorbé sans être accompagné d'un peu d'aliments, en particulier le matin, la probabilité de les voir survenir est encore plus forte.

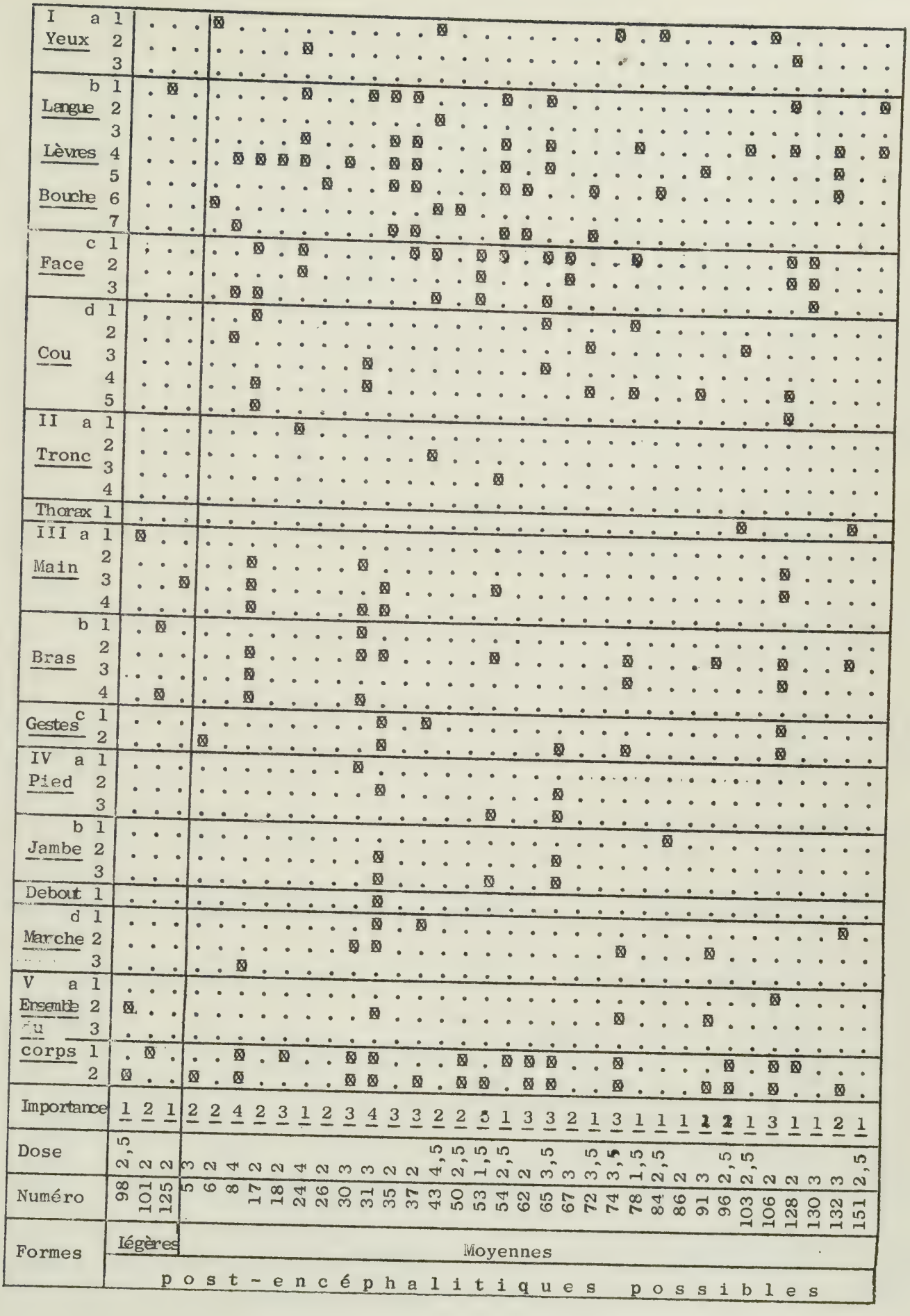
En cas d'émotion, et parfois l'examen suffit à la provoquer, il y a également accentuation des mouvements anormaux, comme c'est le cas, nous l'avons déjà dit, lors de la parole.

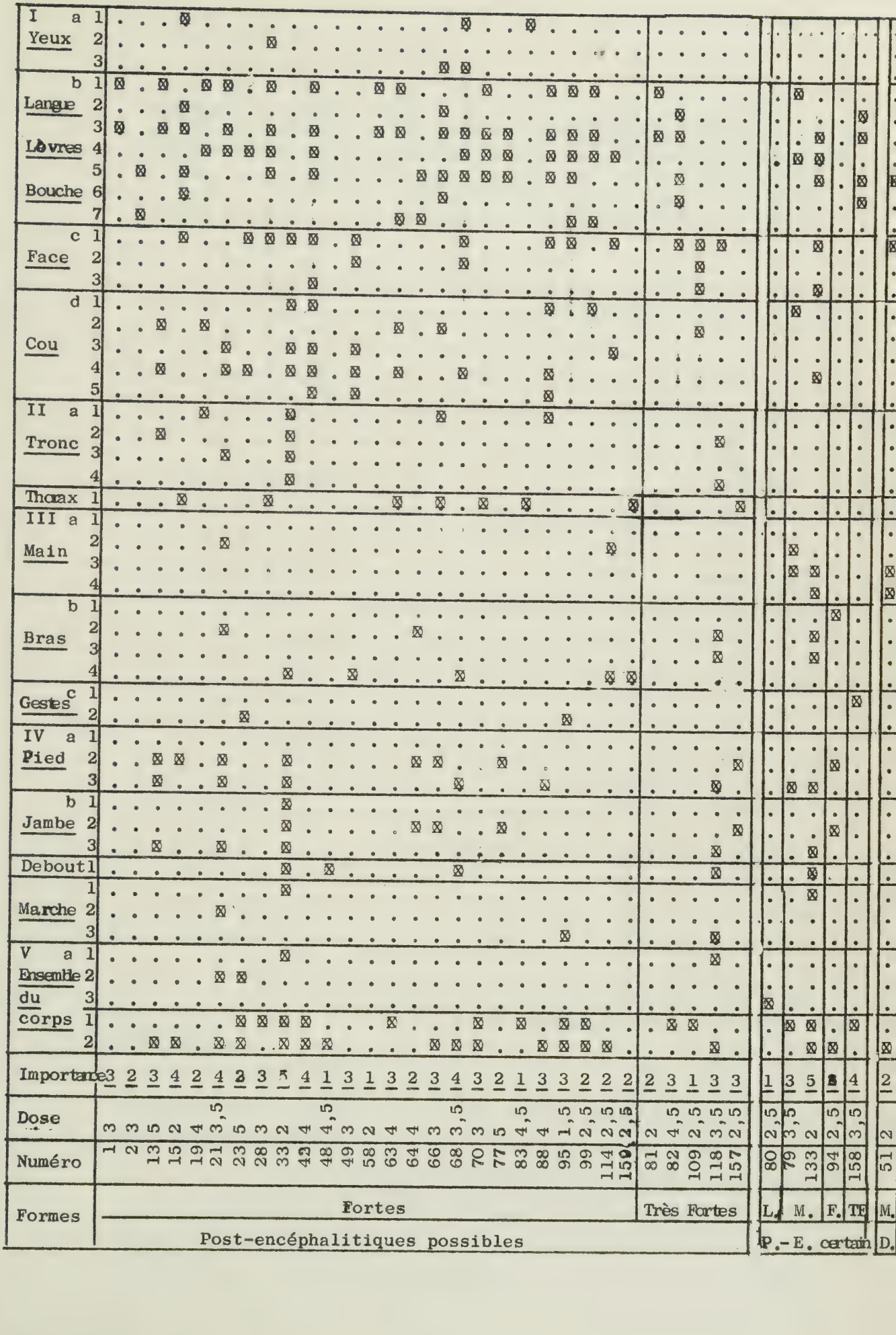
2) ETENDUE ET REPARTITION. Le tableau des pages suivantes nous donne l'étendue et la répartition des mouvements anormaux en fonction de l'étiologie supposée du syndrome et de son intensité préalable.

Nous verrons plus loin l'influence éventuelle de ces paramêtres mais on peut déjà remarquer la dissémination générale, avec cependant une plus grande concentration des cas dans les formes post-encéphalitiques probables.

En outre les petits chiffres correspondant aux cas les plus anciens, on peut aussi déjà observer que c'est à leur niveau que, dans les mêmes autres conditions, prédominent les formes les plus importantes de mouvements anormaux.

| | | |


I a 1
Yeux 2
3
b 1
Langue 2
3
Lèvres 4
5
Bouche 6
7
c 1
Face 2
3
d 1
2
Cou 3
4
5
II a 1
Tronc 2
3
4
Thorax 1
III a 1
Main 2
3
4
b 1
Bras 2
3
4
c 1
Gestes 2
IV a 1
Pied 2
3
b 1
Jambe 2
3
Debout 1
d 1
Marche 2
3
V a 1
Ensemble 2
du 3
corps 1
2
Importance 1 2 1 2 2 4 2 3 1 2 3 4 3 3 2 2 5 1 3 3 2 1 3 1 1 1 1 2 1 3 1 1 2 1
Dose 2,5 2 2 3 2 4 2 2 4 2 3 3 2 2 4,5 2,5 1,5 2,5 2 3,5 3 3,5 3,5 1,5 2,5 2 3 2,5 2,5 2 2 3 3 2,5
Numéro 98 101 125 5 6 8 17 18 24 26 30 31 35 37 43 50 53 54 62 65 67 72 74 78 84 86 91 96 103 106 128 130 132 151
Formes Légères Moyennes
post-encéphalitiques possibles


I a 1
Yeux 2
3
b 1
Langue 2
3
Lèvres 4
5
Bouche 6
7
c 1
Face 2
3
d 1
2
Cou 3
4
5
II a 1
Tronc 2
3
4
Thorax 1
III a 1
Main 2
3
4
b 1
Bras 2
3
4
c 1
Gestes 2
IV a 1
Pied 2
3
b 1
Jambe 2
3
Debout 1
1
Marche 2
3
V a 1
Ensemble 2
du 3
corps 1
2
Importance
Dose
Numéro
Formes
Fortes
Très Fortes
L.
M.
F.
TF
M.
Post-encéphalitiques possibles
P.-E. certain
D.

3) INTENSITE GLOBALE. GÊNE. ARRETS DE TRAITEMENT. Considérant chaque cas dans son ensemble, d'après l'étendue des mouvements anormaux, d'après la fréquence et l'amplitude de chacun d'eux, d'après surtout la gêne apportée au malade et donc au traitement, nous avons globalement distingué :

1 - des formes très légères, lorsque les mouvements anormaux étaient localisés à une seule région (face ou segment de membre), peu amples et intermittents, donc absolument pas gênant ;

2 - des formes légères, lorsque les mouvements anormaux étaient plus ou moins étendus, plus ou moins amples et répétés, mais toujours supportables par le malade et n'interférant donc pas sur le traitement.

3 - des formes fortes, lorsque l'un ou l'autre de ces caractères obligeait à réduire la posologie, ou empêchait de l'augmenter quand le résultat clinique n'était pas encore satisfaisant ;

4 - des formes très fortes, lorsque ces caractères étaient réunis et nettement marqués : mouvements généralisés, intenses et répétés ;

5 - des formes maximALES rendant tout traitement impossible parce que les mouvements anormaux survenaient d'emblée à dose faible ou dès la moindre amélioration du syndrome.

La fréquence respective de ces différentes formes a été la suivante parmi nos 89 cas de mouvements anormaux :

1 - très légères	26 cas,	soit	29,2 %
2 - légères	28 cas,	"	31,5 %
3 - fortes	25 cas,	"	28,1 %
4 - très fortes	8 cas,	"	9 %
5 - maximales	2 cas,	"	2,25 %

Ainsi le traitement a été gêné dans 35 cas, représentant 40 % des formes dyskinétiques, mais seulement 22 % de l'ensemble des 160 malades.

Dans 5 de ces cas, nous avons dû interrompre le traitement mais dans 2 celui-ci a pu être repris ultérieurement à doses plus fractionnées, plus faibles et plus lentement croissantes.

Il nous reste trois arrêts de traitement dus aux mouvements anormaux : une forme "très forte" accompagnée de nausées, d'asthénie, d'angoisses (obs. n° 53), le tout survenant à 1g.50 et persistant à 1 g. alors que l'amélioration clinique était notable; et

deux formes "maximales" dont une avec des résultats par ailleurs excellents sur l'akinésie, la rigidité et le tremblement, tandis que dans l'autre ces mêmes résultats étaient nuls ou très légers.(Obs. n° 33 et 133)

Si nous excluons les formes "très légères", qui peuvent facilement passer inaperçues ou être négligées, il reste que des mouvements anormaux sont apparus de manière nette dans 63 cas, soit dans 39,5 % de l'ensemble de notre échantillon de 160 parkinsoniens.

° ° °

Nous pouvons donc conclure cette étude descriptive en disant que des mouvements anormaux très divers et très variables sont survenus dans la moitié des cas que nous avons traités, qu'ils ont été gênants dans moins de la moitié de ces cas mais qu'ils ont exceptionnellement obligés à interrompre tout traitement par la Lévodopa.

III - ETUDE ANALYTIQUE DES CONDITIONS D'APPARITION

A la recherche de facteurs favorisants, nous allons examiner dans quelles conditions surviennent ces mouvements :

- sur quel terrain,
- dans quelles formes de la maladie,
- pour quelle dose de Lévodopa,
- selon quels résultats du traitement.

A - SELON LE TERRAIN ET LES FORMES DE LA MALADIE

1) SELON L'AGE DES MALADES. Nous avons la répartition suivante :

- moins de 50 ans	10	cas de mouvements anormaux sur	17 malades
- de 50 à 59 ans	23	" " " " " " " " " "	39 "
- de 60 à 69 ans	34	" " " " " " " " " "	69 "
- 70 ans et plus	22	" " " " " " " " " "	35 "
	89		160

Il n'existe donc une différence qui pourrait être significative qu'au dessus de 70 ans : 63 % de mouvements anormaux au lieu de 56 % en moyenne. Nous discuterons ce fait au paragraphe suivant.

2) ANCIENNETE DU SYNDROME. On obtient la répartition qui suit :

- 4 ans et moins	16	cas de mouvements anormaux sur	39 malades
- de 5 à 8 ans	35	" " " " " " " " " "	59 "
- de 9 à 12 ans	15	" " " " " " " " " "	25 "
- de 13 à 16 ans	8	" " " " " " " " " "	17 "
- de 17 à 20 ans	5	" " " " " " " " " "	9 "
- de 21 à 24 ans	4	" " " " " " " " " "	5 "
- 25 ans et plus	6	" " " " " " " " " "	6 "
	89		160

Nous constatons donc une nette augmentation de la fréquence d'apparition des mouvements anormaux avec l'ancienneté du syndrome : le pourcentage passe de 41 % au dessous de 5 ans à 60 % entre 5 et 12 ans, revient à 50 % entre 13 et 20 ans mais remonte à 91 % au dessus de 20 ans. Cette augmentation va de pair avec l'âge des malades et explique donc dans une grande mesure la constation faite à ce propos. (Et non l'inverse car les malades présentant les syndromes les plus anciens n'étaient pas tous parmi les plus âgés).

Cependant dans une étude portant sur 152 parkinsoniens traités par la Lévodopa et ayant présenté 51 cas de dyskinésies, MONES et coll. (34) n'observent pas de différence significative ni avec l'âge ni avec l'ancienneté du syndrome : 7 malades seulement sur 36 de plus de 70 ans ont présenté des dyskinésies et 8 sur 26 ayant un syndrome de plus de 10 ans. Il est vrai qu'il déclare avoir donné des doses moins fortes à ces sujets âgés par crainte de troubles digestifs et d'hypotension.

3) SELON L'EVOLUTIVITE DE LA MALADIE. Nous avons compté 13 cas de mouvements anormaux dans les 22 formes subaigües, 69 cas dans les 128 formes d'évolution lente et 7 cas dans les 10 formes stabilisées. (6 de ces 7 derniers cas correspondaient aux 6 formes de plus de 25 ans d'ancienneté.)

6) SELON L'INTENSITE PREALABLE DU SYNDROME. Il est intéressant ici d'étudier non seulement la fréquence mais aussi l'intensité des mouvements anormaux en fonction de l'intensité préalable du syndrome:

	Intensité du syndrome			
Mouvements anorm.x	Très forte	Forte	Moyenne	Légère
Très forts	1	5	4	
Forts	3	10	12	
Légers	2	11	12	3
Très légers	1	7	14	4
Absence de mts ax	6	33	23	10
Total	13	65	65	17

Les mouvements anormaux ne sont donc pas plus fréquents dans les formes préalablement légères ou sévères de la maladie.

Par contre on relève un parallèlisme entre l'intensité des mouvements anormaux et l'intensité du syndrome : toutes les formes légères occasionnent des mouvements anormaux légers tandis que les formes très fortes provoquent en majorité des mouvements anormaux forts ou très forts.

D'autre part, on constate pour chaque malade que ces mouvements prédominent toujours dans les régions où les signes de la série extra-pyramidale sont les plus importants (Observations n° 21, n° 65 et n° 74).

7) INTERVENTIONS CHIRUGICALES.Un certain nombre d'auteurs : COTZIAS (14), BOUDIN et coll. (25) (26), SIEGFRIED (17), MONES et coll. (34), se sont plus à souligner que les mouvements anormaux n'apparaissaient pas du côté opéré lorsque le malade avait subi une thalamotomie unilatérale, ou bien ne survenaient que des mouvements axiaux, en particulier en cas de thalamotomie bilatérale.

Or nous avons bien constaté que seulement 4 de nos 9 cas

opérés bilatéralement avaient été atteints mais, outre que cette proportion n'est pas négligeable, les mouvements apparus n'étaient pas toujours de topographie axiale (observations n° 49, n° 27 et n° 133).

D'autre part nous avons eu trois malades opérés unilatéralement qui ont présenté des mouvements anormaux dans le territoire correspondant au côté opéré (opposé à la lésion chirurgicale), deux fois discrètement (observations n° 77 et n° 158) et une fois plus nettement (observation n° 68).

Au total, nous avons relevé :

. Thalatomies bilatérales..... 9 cas

- mouvements anormaux ..... 4 cas
  (2 cas légers, 1 fort, 1 très fort)
  - cou et région bucco-faciale ..... 3 cas
  - respiration ..... 1 cas
  - membres (des deux côtés) ..... 2 cas
  - épaule (d'un seul côté) ..... 1 cas

. Thalamotomies unilatérales .. 11 cas

- mouvements anormaux ..... 8 cas
  (2 cas très légers, 3 légers, 1 fort, 2 très forts)
  - cou et région bucco-faciale ..... 6 cas
  - tronc ..... 2 cas
  - respiration ..... 1 cas
  - membres controlatéraux (côté opéré) ..... 3 cas
  - membres ipsilatéraux (côté non opéré) ..... 4 cas

Il est cependant certain que les mouvements anormaux survenant controlatéralement par rapport à une thalamotomie ont presque tous été discrets (sauf un cas correspondant à une choréo-athétose ancienne avec syndrome parkinsonien secondaire) alors même que simultanément le malade pouvait présenter des mouvements anormaux importants de la région bucco-linguo-faciale.

8) SELON L'ETIOLOGIE SUPPOSEE DU SYNDROME. La différence de fréquence et d'intensité des mouvements anormaux entre les formes idiopathiques et les formes post-encéphalitiques est ici très nette et donc très probablement significative à notre avis.

Mouvements anormaux	F. post-encéphalitiques certaines	F. post-encéphalitiques possibles	F. idiopathiques
Très forts	2	8	
Forts	1	20	4
Légers	1	19	7
Très légers	1	17	8
Absence de mvts ax	1	36	31
Total	6	100	50

Soit 38 % comme fréquence d'apparition des mouvements anormaux dans les formes idiopathiques certaines.

Contre 64 % dans les formes post-encéphalitiques possibles et même 83 % dans les formes post-encéphalitiques certaines.

En outre il n'y a aucun cas de mouvements anormaux très forts dans les formes idiopathiques.

Si nous excluons de notre attention les formes très légères, la différence est encore plus grande :

- 22 % dans les formes idiopathiques ;
- 47 % dans les formes post-encéphalitiques.

Certes, la distinction que nous avons établie entre formes idiopathiques et formes post-encéphalitiques possibles n'est pas admise par la plupart des auteurs.

La différence statistique ci-dessus n'en demeure pas moins et nous pouvons cependant affirmer qu'il existe une plus grande fréquence d'apparition et une plus grande intensité des mouvements anormaux dans les formes se caractérisant cliniquement par :

- une paralysie de la convergence nette et constante ;
- des crises oculogyres, des blepharospasmes, inconstants mais également typiques d'une étiologie post-encéphalitique en dehors des formes post-neuroleptiques.

Les formes ayant débuté avant 40 ans ou longtemps unilatérale ou sans tremblement ou comportant rapidement des dystonies ou des dyskinésies, tous signes évocateurs d'une encéphalite ancienne, n'ont été considérées comme telles que si la convergence était bien abolie.

B - SELON LE TRAITEMENT ET SES RESULTATS

Trois facteurs nous sont apparus importants à considérer : la dose de Lévodopa, la durée du traitement et le degré d'amélioration apportée par celui-ci.

1°) SELON LA DOSE DE LEVODOPA. En notant pour chaque malade la dose quotidienne prise au moment d'apparition de ses mouvements anormaux, nous avons dressé le tableau suivant :

Mouvements anormaux	Dose de Lévodopa								
	1g.	1,5	2g.	2,5	3g.	3,5	4g.	4,5	5g.
Très forts		1	3		1	3	1	1	
Forts		1	6	3	6	4	4		1
Légers		1	7	7	6	2	3	1	2
Très légers		1	6	8	5	2	1	2	
Total		4	22	18	18	11	9	4	3
(Répartition de la dose optimale)	(8)	(26)	(33)	(29)	(26)	(14)	(9)	(7)	(3)

On constate une répartition assez régulière de la dose d'apparition des mouvements anormaux entre 2 g. et 5 g. de Lévodopa. De même leur intensité semble indépendante de l'importance de cette dose.

En comparant cette répartition avec celle de la dose optimale, on relève cependant que les mouvements anormaux sont relativement plus fréquents à partir de 4 g. et plus rares au dessous de 2 g. de Lévodopa par jour.

D'autre part, en considérant chaque cas en particulier, nous avons remarqué que la dose d'apparition des mouvements anormaux se situait toujours au même niveau ou juste au-dessus de la dose optimale d'action de la Lévodopa précédemment définie.

Finalement la fréquence et l'intensité des mouvements anormaux seraient moins dépendantes de l'importance même de la dose de Lévodopa que du seuil d'action de cette drogue, variable avec chaque malade selon des facteurs encore mal déterminés.

Il ressort de cette constatation faite par la plupart de

ceux qui ont eu à expérimenter la Lévodopa, que les mouvements anormaux peuvent apparaître, à première vue, comme une manifestation de surdosage de la Lévodopa. Nous allons voir maintenant que cela ne semble pas le cas.

2°) SELON LA DUREE DU TRAITEMENT.

Durée du traitement :	12 mois et plus	de 6 à 12 mois	de 3 à 6 mois	moins de 3 mois
Nombre de malades traités	27	65	38	30
Nombre de cas ayant présenté des mouvements anormaux	20	45	14	9
Fréquence d'apparition	74 %	69 %	37 %	30 %

Il convient cependant de tempérer ce chiffres en signalant que nous avons initialement traité avec des doses généralement plus fortes les premiers malades que nous avons eu à soigner et que ces malades présentaient des formes souvent sévères.

Par la suite nous avons donné des doses plus modérées, à des malades moins graves et les mouvements anormaux ont été moins fréquents.

Néanmoins, la survenue de mouvements anormaux après plusieurs mois de traitement, alors que la posologie est restée la même, reste un fait certain constaté par plusieurs auteurs :

- YAHR (18) (19) (20) relève 36 % après six mois, 40 % après douze mois, 47 % après dix-huit mois, 53 % au 24e mois et 57 % au delà ;
- MARKHAM (24) en note 21 % au 3e mois, 24 % au 6e mois et 36 % au 12e mois ;
- BOUDIN et coll. (25) (26) (35) en trouvent 35 % au bout d'un an de traitement et 53 % après deux ans.

Nous-mêmes, si nous prenons globalement nos 45 premiers cas, nous avons d'abord eu 23 cas, puis 26 et enfin 29 cas de mouvements anormaux, soit une augmentation de 51 à 64,5 %. Dans nos 61 cas suivants nous en avons compté d'abord 34 puis 39, soit un passade 56 à 64 %.

En fait c'est parce qu'on s'est aperçu que les résultats du traitement par la Lévodopa allaient en s'améliorant avec le temps

qu'on a été incité à donner des doses moins fortes : les mouvements anormaux n'en ont pas moins continué à apparaître en même temps ou juste après que l'amélioration était enfin obtenue, en particulier sur le plan de l'akinésie.

Ainsi, alors que les premiers auteurs signalaient des dyskinésies généralement à partir de 4 g. par jour, ils les observent maintenant entre 2 et 3 g. et parfois en dessous (36).

Il devient dès lors difficile de parler encore de surdosage dans ces effets retardés de la Lévodopa, que BARBEAU définit comme un syndrome particulier ("long-term syndrome") (37), et leur explication est actuellement recherchée dans le mécanisme même de l'action de la Lévodopa contre l'akinésie et la rigidité d'origine extra-pyramidale.

Nous pensons que notre expérience nous permet d'apporter une précision à ce point de vue : la production des mouvements anormaux paraît liée à l'amélioration du syndrome parkinsonien et plus particulièrement de l'akinésie.

3) SELON L'AMELIORATION APPORTEE PAR LA LEVODOPA. Nous venons en effet de constater que la dose de Lévodopa et la durée du traitement ne semblaient jouer un rôle dans l'apparition des mouvements anormaux que dans la mesure où ces facteurs intervenaient dans l'action bénéfique de cette drogue.

Nous avons donc relevé la fréquence et l'intensité des mouvements anormaux en fonction du résultat global du traitement :

Mouvements anormaux	Résultats du traitement				
	Très Bons	Bons	Moyens	Légers	Nuls
Très forts	5	2	2	0	1
Forts	12	8	1	2	2
Légers	8	11	6	3	0
Très légers	7	11	5	2	1
Absence de mvts ax	10	22	16	14	9
Total :	42	54	30	21	13
Fréquence d'apparition :	76 %	59 %	47 %	33 %	31 %

On constate une différence encore plus nette en ne considérant dans chaque cas que les résultats du traitement sur la seule akinésie :

Mouvements anormaux	Résultats du traitement sur l'akinésie				
	Très bons	Bons	Moyens	Légers	Nuls
Très forts	6	1	1	(1)	(1)
Forts	11	10	0	2	(2)
Légers	13	8	5	1	1
Très légers	15	5	5	0	1
Absence de mvts anx	12	20	14	14	15
Total :	57	44	25	18	16
Fréquence d'apparition :	79 %	55 %	44 %	22 %	31 %

De plus, les cas de mouvements anormaux avec résultats nuls sont bien particuliers : il s'agissait toujours de formes dans lesquelles l'akinésie était légère (2 cas) ou modérée (3 cas), plus "bradykinétiques" que "akinétiques"; et surtout hypertoniques puisque nous retrouvons ici trois de nos six formes post-encéphalitiques certaines et une forme purement céphalique dans laquelle une forte dyskinésie bucco-linguale existait avant tout traitement (observation n° 82). Ces 4 formes ont occasionné des mouvements anormaux forts ou très forts sans modifier leur bradykinésie (entre parenthèses dans le tableau ci-dessus).

° ° °

En récapitulant ce chapitre, nous relevons une fréquence d'apparition des mouvements anormaux légèrement plus grande dans les formes anciennes peu évolutives, une intensité de ces mouvements légèrement plus forte dans les formes les plus sévères de la maladie, une fréquence et une intensité nettement plus élevées dans les formes post-encéphalitiques ou du moins (puisque nos critères distinctifs ne sont pas généralement admis) dans les formes présentant une abolition nette et constante de la convergence.

Nous relevons en outre que la thalamotomie n'empêche pas

les mouvements anormaux de la face mais diminue fortement ceux des membres du côté opéré (controlatéral à la thalamotomie).

Enfin la dose de Lévodopa et la durée du traitement ne nous semblent intervenir que dans la mesure où elles conditionnent elles-mêmes une amélioration du syndrome et plus particulièrement une amélioration de l'akinésie dont la levée - au moins partielle - nous est apparue indispensable à l'extériorisation des mouvements anormaux.

IV - ETUDE DIFFERENTIELLE DES MOUVEMENTS ANORMAUX

Ayant ainsi décrit et analysé les mouvements anormaux nouvellement apparus en médecine avec l'utilisation de la Lévodopa, nous tenterons de les situer dans le cadre imprécis des "mouvements anormaux" déjà connus en pathologie.

Nous les classerons ensuite en fonction d'un critère qui nous semble important : le niveau du tonus musculaire extrapyramidal.

A - GENERALITES

Le chapitre des mouvements anormaux forme en pathologie un ensemble disparate dans lequel il arrive encore d'ajouter mais rarement d'ordonner.

Nous excluerons du cadre des mouvements anormaux tous les tremblements, les contractures, les rigidités et les myoclonies, où il n'y a pas de déplacements segmentaires, ainsi que les mouvements anormaux cérebelleux, qui surviennent exclusivement lors du mouvement volontaire.

1°) DESCRIPTION GENERALE . Il existe une grande variété de mouvements anormaux, défiant toute description exhaustive, toute classification.

Cependant on rencontre dans certains syndromes des tableaux aux caractéristiques bien précises, qui permettent de définir certains types de mouvements. Dans d'autres cas, on doit se contenter de leur donner un qualificatif correspondant à l'observation la plus élémentaire. C'est ainsi que nous distinguerons :

a) Les mouvements choréiques : brusques, rapides, brefs, désordonnés, arythmiques, incessants, variables, étendus, ne diffusant pas et touchant successivement des groupes musculaires éloignés, indépendants du mouvement volontaire, qu'ils parasitent, et du repos allongé, pendant lequel ils persistent. Ils disparaïssent pendant le sommeil.

b) Les mouvements athétosiques : progressifs, lents, prolongés, répétitifs, arythmiques, incessants peu variés, plus ou moins étendus, prédominant aux extrêmités et procédant par diffusion, exagérés par les émotions et par le mouvement volontaire, calmés par le repos allongé, absents pendant le sommeil, toujours à composante rotatoire.

c) Les mouvements choréo-athétosiques présentent les caractères communs aux deux types précédents et des caractères intermédiaires quant à ceux qui s'opposent. Des mouvements de ces deux types peuvent aussi se cotoyer ou se succéder.

d) Les mouvements balliques : parfois décrits comme ceux "d'une chorée excessive", ils en diffèrent nettement par leur caractère stéréotypé, par leur survenue en salves rythmées, par leur composante alternative et rotatoire, par leur prédominance à la partie proximale des membres.

e) Les mouvements dystoniques : parfois décrits comme des "mouvements athétosiques figés", ils s'en distinguent par leur allure saccadée, avec parfois maintien d'une attitude anormale, par leur caractère stéréotypé, par leur prédominance axiale, par leur survenue exclusive lors de certaines attitudes ou de certains gestes (lors de la marche en particulier), par leur disparition complète au repos allongé.

f) Les mouvements dyskinéto-hypertoniques sont souvent confondus avec les mouvements choréo-athétosiques. En fait leurs caractères sont plus batards : à la fois rapides et peu amples, désordonnés et répétitifs, persistant au repos et s'exagérant lors du mouvement volontaire. Enfin, ils présentent des caractères bien différents : intermittence, allure parfois saccadée, parfois stéréotypée, et surtout prédominance faciale.

g) Les mouvements alternatifs surviennent en salves rythmées de fréquence variable, intermittentes, stéréotypées et qui peuvent diffuser. Leur amplitude, leur siège, leur étendue sont très différents selon les cas. Si leur fréquence est rapide (autour d'une seconde), on parle de "tremblement lent", si elle est lente (plus de 2 secondes), on les dénomme parfois "bradycinésies". Ils présentent la caractèristique de survenir au repos et d'être arrêté par un mouvement volontaire.

h) Les tics sont des mouvements plus "involontaires" que "anormaux" : brusques, irréguliers, intermittents, ils sont surtout très localisés, stéréotypés et reproduisent à peu près un geste adapté ou imitable, mais inutile. Favorisés par les émotions, interrompus par le mouvement volontaire, ils peuvent être suspendus un moment par la volonté.

i) Les clonies sont des secousses musculaires dont on peut voir toutes les sortes selon la qualité et la quantité des groupes musculaires mis en jeu, selon les caractères des contractions : synergiques ou non, synchrones ou non, rythmées ou non. Favorisées par les émotions et le mouvement volontaire, elles sont parfois masquées par ce dernier. Elles persistent au repos et pendant le sommeil.

2°) CORRELATIONS ANATOMO-CLINIQUES. L'étiopathogénie de tous ces mouvements n'est pas encore élucidée mais on a remarqué l'atteinte constante d'un ou plusieurs des noyaux gris centraux.

a) Parfois la relation anatomo-clinique est simple :

- dans la chorée de Huntington, il y a disparition des petites cellules du néo-striatum et les mouvements choréiques sont purs bien que parfois masqués par une rigidité progressive ou secondaire.

parfois masqués par une rigidité primitive ou secondaire
- dans l'athétose double de C. Vogt, on observe un "état marbré" du striatum et des mouvements athétosiques purs ;
- dans les dégénérescences primitives du Corps de Luys (Biballisme hérédo-dégénératif), du pallidum (Atrophie pallidale progressive), on note respectivement des mouvements balliques et des mouvements choréo-athétosiques et dystoniques variables. Les deux types de mouments sont associés dans les dégénérescences associées pallido-Luysienne ("Paralysie agitante juvénile").

b) Plus souvent, la corrélation est difficile à établir : le syndromé clinique n'est pas pur et les lésions s'étendent diversement dans les formations grises de la base et du tronc cérébral, prédominant parfois au niveau de l'une d'entre elles :

- dans l'encéphalite épidémique de Von Economo-Cruchet, la phase aigüe comporte une atteinte diffuse de tout le mésocéphale et des mouvements choréiques fréquents, parfois athétosiques, à rapprocher des mouvements choréiques des encéphalites périveineuses, de la chorée de Sydenham, tandis que la phase chronique se caractérise par une atteinte du Locus Niger prédominante et des mouvements dystoniques, alternatifs et dyskinéto-hypertoniques ;
- dans la dégénérescence hépato-lenticulaire il existe des mouvements choréo-athétosiques et dystoniques alors que les lésions prédominent sur le putamen, s'étendent au pallidum et débordent sur la capsule interne et la couche optique ;
- dans certaines formes d'encéphalopathies infantiles on observe des mouvements choréo-athétosiques et dystoniques, d'un seul ou des deux côtés, généralement atypiques car ils s'ajoutent à une hémiplégie ou à une diplégie spastique ;
- dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob on retrouve des mouvements choréo-athétosiques et dystoniques tandis que les lésions prédominent dans le néo-striatum (mais sont également corticales et thalamiques). En fin d'évolution, une rigidité progressive vient tout masquer.
- dans la maladie de Fahr, en rapport avec des calcifications bilatérales et symétriques des noyaux gris centraux et du cervelet, il peut exister des mouvements choréo-athétosiques ;
- dans le spasme de torsion, les mouvements dystoniques s'accompagnent parfois de mouvements choréiques ou athétosiques et surtout de mouvements alternatifs de grande amplitude et de rythme lent, tandis que les lésions, dégénératives et familiales, sont variables et diffuses dans tout le tronc cérébral ("état dysmyélinique" du striatum) ;
- dans le syndrome d'Hallevorden et Spatz, les lésions prédominent sur le pallidum et débordent sur le Locus Niger alors que des mouvements choréo-athétosiques ne font que précéder l'installation d'une rigidité qui vient ensuite les masquer ;
- dans les formes hyperkinéto-hypertoniques des syndromes post-oxycarbonés et des syndromes post-neuroleptiques, on peut observer, surtout dans ces derniers, des mouvements dystoniques, dyskinéto-hypertoniques et alternatifs, réversibles mais parfois persistants ; les lésions post-oxycarbonées sont pallidales et anoxiques tandis que le mécanisme d'action des neuroleptiques est ici inconnu ;
- enfin à la suite d'accidents vasculaires cérébraux on peut rencontrer des mouvements choréiques (hémichorées symptomatiques), des mouvements balliques (hémiballisme qui peut aussi être post-chirurgical).

c) Des clonies (et des myoclonies) peuvent se voir dans de nombreux syndromes neurologiques aigüs ou chroniques, en particulier dans la plupart de ceux que nous venons de citer. Quant aux tics, ils ne sont pas spécifiques d'une atteinte particulière.

3°) RIGIDITE, AKINESIE ET MOUVEMENTS ANORMAUX. Pour certains de ces mouvements, l'hypotonie de fond est la règle :

- cela est net dans les mouvements choréiques et dans les mouvements balliques (où l'absence de contraction synergique des antagonistes donne au mouvement toute son ampleur ;

- c'est moins évident dans les mouvements athétosiques et dystoniques, dans lesquels la contraction inégale et asynergique des muscles antagonistes donne au mouvement son impression de force "mal contenue" (athétose) ou bien entraîne la persistance également mal contenue d'une attitude anormale (dystonie d'attitude). Il existe en fait dans ces deux cas une hypertonie particulière, dite "d'action" lorsqu'elle ne survient que pendant le mouvement, dite "oppositionnelle" lorsqu'elle ne touche que les muscles antigravifiques. En dehors de ces conditions, l'hypotonie forme le fond du tableau, ou bien le tonus est normal. Cette hypertonie intermittente est considérée parfois comme une forme de début progressive de la rigidité extra-pyramidale.

- dans ces deux cas une hypertonie extra-pyramidale permanente peut s'installer et les mouvements précités sont diminués proportionnellement à l'importance de la rigidité, qui peut aller jusquà les masquer complètement.

Une deuxième catégorie de mouvements anormaux se développe sur un fond de rigidité permanente, à condition qu'elle ne soit pas trop importante :

- c'est le cas dans le syndrome d'Hallevorden et Spatz et dans certains syndromes post-oxycarbonés ;

- c'est le cas surtout dans le syndrome excito-moteur de P. Marie et G. Lévy décrit dans l'encéphalite prolongée, faits de mouvements alternatifs et dyskinéto-hypertoniques associés parfois à des mouvements dystoniques. Devenu assez rare, ce syndrome est réapparu depuis peu en pathologie à la suite de traitements prolongés par certains neuroleptiques.

Par contre, on observe exceptionnellement des mouvements anormaux sur terrain akinétique, encore est-il alors plus bradykinétique que véritablement akinétique (dans l'encéphalite prolongée).

Pourtant une telle association n'est pas incompatible a priori et on peut théoriquement concevoir des mouvements anormaux involontaires survenant chez un malade dont les automatismes moteurs sont supprimés. En pleine akinésie parkinsonienne n'existe-t-il pas des moments de "kinésies paradoxales" ? En fait, il y a alors succession et non association de l'akinésie et de mouvements qui ne sont d'ailleurs pas forcément anormaux.

B - PLACE DES MOUVEMENTS ANORMAUX OBSERVES SOUS LEVODOPA

En décrivant ces mouvements, nous avons montré leur diversité et leur variabilité : "on peut tout voir". Et il est vrai que chacun des types de mouvement que nous venons de passer en revue aurait pu être évoqué à un moment ou à un autre d'une description typologique. Mais évoqué seulement : jamais nous n'avons pu affirmer une analogie complète, l'examen prolongé et attentif découvrant presque toujours des signes distinctifs.

Cependant nous avons préféré utiliser une terminologie approximative immédiatement "parlante" que de créer de nouvelles dénominations plus exactes mais non communément admises : ainsi en a-t-il été de la catégorie des mouvements "ondulatoires", que nous avons finalement appellés athétoïdes ou choréo-athétosiques.

1°) LES MOUVEMENTS CHOREIFORMES, ATHETOIDES ET CHOREO-ATHETOSIQUES. (Nous n'avons jamais rencontré de mouvements choréiques ou athétosiques purs.) Ils se caractérisent par :

- leur aspect désordonné, arythmique, imprévisible, surtout en ce qui concerne les mouvements choréiformes ;
- leur survenue sur un fond d'hypotonie remarquable dans l'évolution de la maladie sous l'effet de la Lévodopa ;
- leur prédominance aux membres : à la partie proximale pour les mouvements choréiformes, distale pour les mouvements athétoïdes ;
- leur dépendance du mouvement volontaire, surtout nette pour les mouvements athétoïdes, et leur persistance au repos, surtout nette pour les mouvements choréiformes ; leur exagération commune lors des émotions et des efforts de concentration (parole, écriture,...) ;
- enfin leur rapidité, leur amplitude, leur étendue et leur diffusion sont variables selon qu'ils se rapprochent des mouvements de la chorée (mouvements choréiformes) ou de ceux de l'athétose (mouvements athétoïdes) ou bien qu'ils restent intermédiaires (mouvements choréo-athétosiques).

2°) LES MOUVEMENTS DYSKINETO-HYPERTONIQUES. Ils correspondent assez bien à ceux que nous avons déjà décrits sous ce terme, assez général pour rester utilisable.

Ils se distinguent des précédents par :

- leur aspect moins varié, répétitif, parfois stéréotypé, leur caractère saccadé, parfois alternatif ;
- leur survenue sur un fond d'hypertonie extra-pyramidale plus ou moins importante, pouvant limiter leur amplitude :
- leur prédominance bucco-linguo-faciale, avec parfois atteinte oculaire ou extension cervicale ;
- leur dépendance du mouvement volontaire : ils surviennent toujours avec lui et disparaissent au repos ; ils sont également exagérés par les émotions.

3°) LES MOUVEMENTS ALTERNATIFS. Nous avons déjà indiqué la diversité de leur rythme, de leur amplitude, de leur siège et de leur étendue. Ils présentent comme caractères fondamentaux :

- d'être stéréotypé ;
- de survenir sur un terrain encore assez hypertonique ;
- d'apparaître au repos et de disparaître lors du mouvement volontaire, ce qui les distingue des mouvements dyskinéto-hypertoniques qui revêtent parfois une allure répétitive rythmée (protrusions rapides de la langue par exemple).

Lorsqu'ils atteignent les extrêmités, ils sont rapides et peu amples, parfois considérés comme une modification du tremblement de repos (s'il était présent dans le tableau clinique), passant par exemple de 5 cycles/seconde à 1 ou 2 c/s.

Ils peuvent cependant prendre de l'amplitude en diffusant vers la partie proximale du membre intéréssé qui s'anime alors entièrement de secousses rythmiques de plus en plus difficiles à arrêter par un effort de volonté imposant un mouvement dans leur territoire.

Lorsqu'ils atteignent d'emblée la partie proximale des membres, ils sont amples et moins rapides (un cycle toutes les 2 à 3 secondes) : ce sont les "bradycinésies" de Pierre-Marie et G. Lévy, qui peuvent diffuser au tronc ("chorée salutante rythmique").

Ce ne sont plus des "secousses" mais de véritables gestes qui peuvent prendre une grande amplitude, rappelant les mouvements de l'hémiballisme, en moins incessants et moins violents car toujours arrêtés par la volonté et survenant sur terrain non hypotonique.

4°) LES MOUVEMENTS DYSTONIQUES comprennent deux groupes :

- ceux qui surviennent lors de la marche et qui peuvent persister en position debout : ils touchent exclusivement les muscles antigravifiques des membres et du tronc, soit isolément, accompagnant la marche de certains gestes, soit globalement, entraînant une gesticulation de tout le corps plus ou moins intense.

- ceux qui sont déclenchés par un geste précis, généralement professionnel, et qui restent toujours localisés.

Nous n'avons observé parmi nos malades que des mouvements du premier type : pseudo-torticolis spasmodique, mouvements des bras ou de la jambe, parfois du tronc, lors de la marche, gesticulations diverses ou simple "manièrisme".

Tous ces mouvements disparaissent au repos allongé, sont stéréotypés, ont une prédominance axiale ou proximale, une allure saccadée, avec parfois maintien d'une attitude anormale.

5°) DEUX TYPES DE MOUVEMENT sont particuliers et ne peuvent être rapprochés des mouvements précédents. Il s'agit de :

- mouvements lents stéréotypés, relativement élaborés (geste de se passer la main dans les cheveux, de se lisser la moustache,...) ; ils se distinguent des tics par leur survenue régulière (une, deux, ou trois fois par minute) en dehors de tout contexte émotif ou d'instabilité psychique. Ils peuvent être inhibés un instant par la volonté ou arrêtés en plein mouvement.

- contractions persistantes, plus ou moins durables, se maintenant sans à-coups (comme c'est le cas dans les dystonies), rappelant un blépharospasme, un trismus ou une scoliose ; parfois un geste se trouve brusquement figé et bloqué quelques secondes ou davantage. Ces contractions ne sont pas influencées par le repos allongé ni par les efforts de volonté.

C - ESSAI DE CLASSEMENT

Les mouvements anormaux observés au cours du traitement des syndromes parkinsoniens par la Lévodopa ont rarement fait l'objet d'une classification autre que topographique, opposant la plupart du temps (15) (26) (24) :

- les mouvements anormaux de la face, précoces, souvent les seuls, de type dyskinéto-hypertonique ;
- les mouvements anormaux des membres, plus tardifs, se surajoutant souvent aux premiers, de type choréo-athétosique ou rythmique ;
- les mouvements du tronc, de type dystonique.

GAUTHIER et TISSOT (22) (23) ont proposé quant à eux de "distinguer très nettement les mouvements stéréotypés des autres", c'est-à-dire des mouvements de type "choréique". Dans les mouvements stéréotypés ils regroupent pratiquement tous les mouvements autres que choréiformes, y compris les mouvements athétoïdes peu variés. Au Symposium de Bel-Air 1970, ils relèvent que les mouvements stéréotypés surviennent "chez des malades dont la rigidité n'est pas totalement réduite par le traitement", tandis que les mouvements de type choréique "apparaissent toujours chez des patients devenus hypotoniques sous l'effet du traitement".

Toutes nos observations confirment cette distinction et nous la reprendrons en essayant pour notre part de "dégrossir" un peu le chapitre des mouvements stéréotypés, dont l'assemblage nous paraît artificiel sur ce seul critère.

En effet, surtout dans les mouvements dyskinéto-hypertoniques et dans les mouvements athétoïdes, la stéréotypie ne nous semble pas évidente mais seulement un cas particulier lorsque ces mouvements sont limités à un petit territoire, voire à un seul groupe musculaire.

D'autre part les mouvements dystoniques et les mouvements athétoïdes ne surviennent pas spécialement sur terrain rigide. Ils s'accompagnent certes l'un d'une hypertonie d'action, l'autre d'une hypertonie oppositionnelle, mais en l'absence de mouvement le tonus est normal ou diminué. Dans tous les syndromes où s'installe une hypertonie extrapyramidale permanente (athétose double, maladies de Wilson, de Creutzfeldt-Jakob), ces mouvements tendent à s'amenuiser et même à disparaître lorsque la rigidité est devenue importante.

Certes, on peut considérer ces formes d'hypertonie, intermittentes, comme des formes mineures, ou de début, d'une hypertonie extra-pyramidale permanente, c'est-à-dire d'une rigidité vraie. Il n'en reste pas moins vrai qu'il nous semble difficile de considérer que les mouvements athétoïdes et dystoniques surviennent sur un terrain "rigide" et, puisque la distinction existe cliniquement entre hypertonies intermittentes et permanentes, nous la reproduirons dans une classification des mouvements anormaux se basant sur le tonus extra-pyramidal d'accompagnement.

C'est ainsi que nous distinguerons :

1°) Dans les mouvements anormaux survenant dès la levée de l'akinésie sur terrain encore partiellement hypertonique :

- si l'hypertonie est permanente :

. mouvements dyskinéto-hypertoniques complexes, siègeant dans la région bucco-linguo-faciale, déclenchés par le mouvement volontaire et atténués au repos ;

. mouvements alternatifs parfois rythmés, peu amples en général, à prédominance axiale et proximale, stéréotypés, survenant au repos et arrêtés par le mouvement volontaire ;

. mouvements lents stéréotypés ;

. contractions plus ou moins persistantes.

- si l'hypertonie est intermittente de type oppositionnelle :

. mouvements dystoniques, stéréotypés, touchant surtout la musculature axiale, déclenchés par la position debout et la marche, calmés par le repos allongé.

2°) Dans les mouvements anormaux survenant plus tardivement sur terrain de tonus normal ou diminué :

- mouvements athétoïdes peu variés, irréguliers, exagérés par le mouvement volontaire, calmés par le repos, dans lesquels il subsiste une hypertonie d'action ;

- mouvements choréiformes variés, désordonnés, incessants, persistants au repos ;

- mouvements choréo-athétosiques intermédiaires à ces deux types et comme eux prédominant au niveau des membres ;

- mouvements de type ballique, amples et alternatifs, lorsque le terrain est devenu hypotonique.

° ° °

En fait, nous avons finalement séparés :

- d'un côté, les éléments du syndrome excito-moteur décrit dés 1923 par G.LEVY dans l'encéphalite prolongée, fait de mouvements dyskinéto-hypertoniques, alternatifs et parfois dystoniques, tous retrouvés ces dernières années à la suite de traitements prolongés par les neuro-leptiques, avec même des crises oculogyres et des tachypnées.(38)(39)(40)

- de l'autre, les mouvements "de type choréo-athétosique" que nous connaissons, moins riches et moins variables, dans de nombreux syndromes des noyaux gris centraux et qui peuvent se trouver masqués par l'existence d'une hypertonie extra-pyramidale. (28)

Il reste les mouvements lents stéréotypés et les contractions plus ou moins persistantes qui n'avaient pas été décrits avant les traitements par la Lévodopa.

o o
o

Le syndrome excito-moteur survient dès la correction de l'akinésie tandis que la correction de l'hypertonie permet ensuite le développement des mouvements choréoathétosiques. (23)

V - DISCUSSION ANATOMO ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

La nature exacte et le fonctionnement des centres nerveux responsables de la motricité involontaire ne sont pas élucidés.

Nous résumerons ce qui est connu avant d'exposer les hypothèses concernant le mécanisme des mouvements anormaux en général et de ceux provoqués par la Lévodopa en particulier.

Nous les confronterons enfin à notre propre expérience clinique.

A - RAPPELS FONDAMENTAUX

Toutes les disciplines scientifiques intéréssées par les "Monoamines, Noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson" se sont réunies à Genève en septembre 1970 pour confronter leurs points de vue et leurs expériences.

La Lévodopa était au centre du débat. Les neurophysiopathologistes (30) (42) réexaminaient leurs hypothèses à la lumière des données nouvelles apportées par les neurochimistes (43) (44), tandis que les cliniciens exposaient leurs premières constatations (20) (22) (24) (25) et leurs dernières conclusions (23) (37), qui s'ajoutaient à celles des anatomopathologistes (3).

Dans cette large discussion les mouvements anormaux ont tenu la place qui leur revenait : servir d'éléments de base dans l'étude des noyaux gris centraux. La compréhension de cet ensemble passe par une explication du mécanisme des mouvements anormaux.(41)

1°) ANATOMIE PATHOLOGIE.

a) Maladie de Parkinson et Syndromes parkinsoniens. Escourolle et coll. (3) ont étudié avec précision plus de 50 cas et les ont confronté avec la clinique. Ils ont confirmé le rôle des lésions du Locus Niger est précisé certains points :

- la maladie de Parkinson idiopathique est liée à une dégénérescence neuronale dont le corps de Lewy (inclusions intracytoplasmiques acidophiles) constitue la lésion caractéristique ; elle affecte de manière constante non seulement la zona compacta du Locus Niger mais également les autres formations grises du tronc cérébral (noyau rouge et noyau dorsal du vague); elle se voie en outre au niveau du corps de Luys dans 1/4 des cas ; enfin il existe dans les 3/4 des cas des lésions non spécifiques diverses du pallidum.
- les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques paraissent liés à une dégénérescence neuro-fibrillaire atteignant de manière constante, intense et diffuse tout le Locus Niger ainsi que la substance réticulée mésencéphalique, de manière variable le noyau rouge et le noyau dorsal du vague ; enfin le pallidum est encore atteint de lésions non spécifiques diverses dans 78 % des cas.
- les syndromes parkinsoniens d'autre nature ne présentent ni corps de Lewy ni dégénérescence neuro-fibrillaire, sauf exceptions non significatives.
- d'autre part on ne rencontre des corps de Lewy en dehors de la maladie de Parkinson que dans de rares cas (maladie de Hallevorden et Spatz surtout) et des dégénérescences neuro-fibrillaires dans plusieurs cas (sclérose latérale amyotrophique avec paralysie de l'île de Guam, paralysie supranucléaire progressive, maladie d'Alzheimer).

b) Affections où l'on rencontre des mouvements anormaux. Nous les avons précédemment passés en revue avec leurs corrélations anatomo-cliniques. Nous avons constaté la diversité de lésions qui ont cependant pour dénominateur commun de toujours porter soit sur le pallidum, soit sur le néo-striatum c'est-à-dire sur l'une ou l'autre partie du "noyan lenticulaire".

- histologiquement les lésions sont variées mais ne comportent généralement pas de corps de Luys ni de dégénérescence neuro-fibrillaire.
- anatomiquement elles peuvent toucher une zone plus ou moins étendue sans tenir compte de sa systèmatisation ou bien un ensemble systèmatisé plus ou moins important sans tenir compte de ses localisations.

2°) PHYSIOPATHOLOGIE. La découverte chimique d'un système dopaminergique a permis de définir physiologiquement un système "striopallidal" dont on ne connaît pas encore complètement les connexions internes et externes, qui doivent pourtant jouer le plus grand rôle dans la genèse des mouvements anormaux.

a) Le système striopallidal comprend un centre principal constitué du paléostriatum (pallidum) et du néostriatum (striatum proprement dit, lui-même formé du noyau caudé et du putamen) et des centres annexes dont les mieux connus sont le Locus Niger, le Corps de Luys (noyau sous-thalamique) et les noyaux intralaminaires du thalamus. Les circuits internes connus sont :

- une boucle strio-pallido-intralamino-striatale,
- une boucle pallido-sous-thalamo-pallidale,
- une boucle strio-nigro-striatale,
- une voie nigro-pallidale,
- une voie mésencéphalostriatale, encore mal connue.

Les afférences connues sont cortico-striées, cortico cérébello et réticulo-thalamiques (noyaux intra-laminaires).

Les efférences seraient essentiellement pallido-thalamiques (noyaux ventral-antérieur et ventro-latéral du thalamus, accessoirement pallido-hypothalamiques et pallido-mésencéphaliques.

Les transmetteurs synaptiques connus déterminent trois types de mécanisme :

- dopaminergique pour les voies nigro-striatale., intralamino-striatale et pallido-thalamique (noyaux VA et VL),
- cholinergiques pour les voies strio-pallidale, strio-nigrique. et nigro-pallidale,
- sérotoninergique pour une voie mésencéphalo-striatale.

De ces circuits et connexions il résulte que le système strio-pallidal est relativement autonome. Il reçoit ses afférences du cortex moteur et prémoteur sur le striatum, directement ou indirectement par l'intermédiaire du noyau IL du thalamus, et agit en retour sur lui par les efférences du pallidum interne passant par l'intermédiaire des noyaux VL et VA du thalamus.

La boucle strio-nigro-striée représenterait le mécanisme dopaminergique par lequel le striatum réglerait lui-même ses besoins en dopamine.

b) Physiopathologie de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens.

La maladie de Parkinson est provoquée par un trouble de la production de la dopamine, de nature inconnue, dont le retentissement sur le Locus Niger est la traduction anatomique la plus manifeste, entraînant akinésie, rigidité et tremblement selon des mécanismes discutés :

- l'akinésie s'expliquerait par une activité inhibitrice anormale du striatum sur le pallidum, activité qui ne serait plus elle-même inhibée par les neurones dopaminergiques du Locus Niger. Les neuroleptiques (et la vitamine B 6) bloqueraient la transmission synaptique de la dopamine au niveau striatal et les amphétamines, ainsi que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, la favoriseraient.
- la rigidité serait d'origine plus complexe : on pourrait l'attibuer à une action facilitatrice exagérée du pallidum si les lésions de ce centre n'entraînaient elles-mêmes une rigidité. D'autre part elle passe bien par la voie pallidofuge puisque l'interruption de celle-ci au niveau thalamique (noyau VL) ou même avant (anse lenticulaire) combat très bien la rigidité (et le tremblement). En fait, il semble qu'il y ait dans ces deux cas rupture d'équilibres très complexes et multiples entre systèmes concourant de manières différentes à une fonction commune.
- le tremblement serait d'un mécanisme très voisin de celui de la rigidité, mais il comporterait en plus des lésions de la boucle rubro-olivo-cérebello-rubrale, constantes dans ce cas.

Les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques sont provoqué par des lésions neuronales au niveau du Locus Niger, entraînant la déplétion du striatum en dopamine. Le tremblement est généralement absent (le noyau rouge n'est pas atteint).

c) Physiopathologie des mouvements anormaux autres que ceux observés au cours du traitement des syndromes parkinsoniens par la Lévodopa.

Encore plus que précédemment, elle relève de plusieurs mécanismes qui se suivent, s'intriquent et interfèrent largement les uns sur les autres. Certains sont encore inconnus et l'étude n'est pas facilitée par la multiplicité des lésions possibles (anatomiquement et biochimiquement). On pense que :

- les mouvements balliques sont liés à l'atteinte du Corps de Luys ou de la voie Luyso-pallidale, qui entraînent dans les deux cas une libération du pallidum ;
- les mouvements choréiques, athétosiques, dystoniques, sont liés à l'atteinte du striatum selon des modalités qui peuvent être bien différentes (disparition des petites cellules, etat marbré, état dysmyélinique,...) mais provoquent toutes une libération du pallidum.
- ces mêmes mouvements peuvent encore s'observer lorsque les lésions sont pallidales mais ils sont généralement moins purs (mouvements "choréo-athétosiques") ; tout se passe comme si les lésions de certains neurones entraînaient la libération d'autres neurones à l'intérieur d'une même formation, . l'atteinte complète du pallidum ne comportant pas de mouvements anormaux (phase terminale des atrophies pallidales pures ou pallido-Luysiennes dont la phase d'état est très agitante).
- les mouvements dyskinéto-hypertoniques et alternatifs qui surviennent toujours secondairement à une encéphalite ou à un traitement neuroleptique sont liés à des lésions chroniques qui restent à préciser.

B - EXPOSE ET CONFRONTATION DES HYPOTHESES ACTUELLES

Nous avons vu que la richesse et la variabilité des mouvements anormaux observés au cours du traitement des syndromes parkinsoniens par la Lévodopa les distinguaient de tous les tableaux connus en pathologie. Plusieurs hypothèses ont donc été soulevées à leur sujet.

1°) HYPOTHESE DE L'HYPERSENSIBILITE DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES.
Les récepteurs dopaminergiques n'ont pas été activés depuis très longtemps et seraient devenus hypersensibles à la présence de dopamine. Le rétablissement de sa synthèse à partir de la Lévodopa ingérée surchargerait rapidement ces récepteurs et provoquerait leur activation intempestive.

Cette hypothèse a été la première soulevée par la plupart des auteurs : UNGERSTEDT (44) (45), ANDEN (46), KLAWANS (47). Il s'agirait d'une hypersensibilité de dénervation par la dopamine des neurones striées. Les neuroleptiques qui bloquent les récepteurs dopaminergiques auraient à la longue le même effet et les mouvements anormaux apparaîtraient sans ingestion de dopa puisque la dopamine est toujours présente au niveau des neurones striés. De même les mouvements anormaux de la chorée de Huntington seraient dus à une hypersensibilité de ces mêmes neurones et donc améliorée par les neuroleptiques et aggravée par la Lévodopa.

Cette hypothèse expliquerait :

- que le seuil d'apparition des mouvements anormaux de la Lévodopa se situe juste au-dessus du seuil d'amélioration de l'akinésie ;
- que les mouvements anormaux prédominent dans les parties du corps qui ont été les plus sévèrement touchées par la maladie ;
- qu'ils surviennent plus fréquemment dans les cas où l'évolution a été la plus longue et dans les formes post-encéphalitiques dans lesquelles le déficit en dopamine est le plus sévère ;
- qu'ils soient comparables (en plus riches et plus variables) au syndrome excito-moteur post-neuroleptique.

Cependant plusieurs constatations cliniques sont venues infirmer cette hypothèse ou la rendre insuffisante :

- malgré des doses importantes (plus de 8g.) on n'a jamais pu "surcharger" en dopamine des sujets sains ou présentant d'autres syndromes neurologiques (COTZIAS) ;
- nous- mêmes avons donné de fortes doses (8 g/jour) à des sujets pourtant parkinsoniens : une fois le résultat a été nul, une autre fois il n'y a eu qu'un résultat léger, mais dans aucun des deux nous n'avons constaté de mouvements anormaux ;
- d'autre part cette hypothèse n'explique pas :

.pourquoi des mouvements anormaux apparaissent dans des formes légères et récentes et n'apparaissent pas dans certaines formes fortes et plus anciennes ;

.pourquoi des mouvements anormaux apparaissent après plusieurs mois de traitement sans que la dose n'ait été augmentée et ne sont pas apparus auparavant à dose parfois plus forte ;

- enfin nous avons eu le cas d'un malade (observation n°21) qui prenait 2 g. 50 de Lévodopa de manière continue avec 4 mg. de trihexyphénidyl. Il était amélioré sur le plan de la rigidité et de l'akinésie mais présentait des mouvements anormaux assez importants. Arrêtant de son propre chef le trihexyphénidyl il a vu ses mouvements anormaux régresser mais son syndrome parkinsonien revenir. En le revoyant en consultation nous lui avons rétabli le trihexyphénidyl sans changer la dose de Lévodopa : l'amélioration est revenue et les mouvements anormaux aussi. Il nous semble difficile, au moins dans ce cas, de parler de surcharge en dopamine.

2°) <u>HYPOTHESE DE COMPETIVITE ENTRE SYSTEMES BIOCHIMIQUES VOISINS</u>.

C'est en individualisant un syndrome d'apparition retardée des mouvements anormaux ("long-term syndrome") que BARBEAU (37) a constaté l'insuffisance de l'hypothèse précédente et a indiqué qu'elle devait être complétée pour expliquer l'apparition secondaire de mouvements choréiques, choréoathétosiques ou dystoniques bien différents des mouvements stéréotypés du syndrome excito-moteur plus précoce. Il indiquait en outre que le mécanisme devait en être différent et impliquer d'autres systèmes biochimiques.

En effet on connaît déjà trois types de transmetteurs synaptiques agissant au niveau des noyaux gris centraux : la dopamine, l'acétyl-choline et la sérotonine. es trois substances utilisent des enzymes, des co-enzymes, des transporteurs qui sont parfois identiques soit au niveau de leur synthèse, soit au niveau de leur utilisation ou de leur dégradation. Selon leur concentration au niveau des récepteurs synaptiques, ils peuvent aussi se déplacer mutuellement, comme cela a été vérifié ailleurs entre la sérotonine et la noradrénaline, ou bien se trouver remplaçés par un de leurs métabolites.

De nombreux mécanismes peuvent donc être impliqués dans la production des mouvements anormaux aussi bien que dans l'action favorable de la Lévodopa et il est encore trop tôt pour leur donner un ordre d'importance.

Les recherches s'orientent actuellement vers le métabolisme de la sérotonine en se basant sur la diminution de la concentration de cette molécule dans les noyaux gris de la base sous l'effet du traitement par la Lévodopa. Ce phénomène serait dû à un détournement de la monoamine décarboxylase nécessaire à la formation de la sérotonine au profit de la réaction transformant la Lévodopa en dopamine. (34) (37). Or il y aurait une corrélation chez l'animal entre la baisse de la sérotonine dans ces formations et l'existence de mouvements anormaux de type choréo-athétosiques (29) (30).

Cette hypothèse expliquerait donc à la fois la nature et l'apparition retardée de certains mouvements anormaux au cours des traitements prolongés par la Lévodopa. Mais elle ne rend toujours pas compte :

- de la discrimination entre les malades : pourquoi, avec des formes cliniques voisines, certains malades présentent des mouvements anormaux tandis que d'autres restent toujours indemnes ;
- de la localisation de ces mouvements à un territoire restreint chez un même malade ;
- de la diversité de ces localisations selon les malades, chacun présentant "son" territoire de prédilection ;

3°) HYPOTHESE LESIONNELLE. Sous l'effet de la correction de l'akinésie il y aurait extériorisation de lésions latentes de la voie strio-pallidale. Cette hypothèse a été développée par SIGWALD à la suite des remarques suivantes (28) :

- existence d'une discrimination entre les malades, que nous avons déjà indiquée et qui fait la faiblesse des hypothèses précédentes, tandis qu'une hypothèse lésionnelle s'en accomoderait fort bien ;
- fréquence des mouvements anormaux plus grande dans les formes post-encéphalitiques, dont on sait la plus grande extension des lésions dans le tronc cérébral à la phase aigüe ;
- existence anatomique de lésions associées nigriques et pallido-striées dont la traduction clinique était dominée par un syndrome parkinsonien (48) : tout se passe comme si la lésion nigrique pouvait "bloquer" les manifestations des autres systemes ;
- constatation d'un balancement clinique entre syndrome parkinsonien et syndrome choréo-athétosique : le traitement de l'un développe l'autre et inversement.(28)

Les examens anatomiques effectués récemment (3) montrent des lésions non spécifiques fréquentes (dans les 3/4 des cas) au niveau du pallidum, rares au niveau du striatum. Ces lésions sont de type ischémique et généralement peu importantes mais on observe aussi des phénomènes de raréfaction neuronales bien plus fréquentes dans les formes post-encéphalitiques (8/13) que dans les formes idiopathiques (4/32).

Cette hypothèse expliquerait la survenue tardive de mouvements anormaux par la survenue également retardée dans ces cas de l'amélioration clinique nécessaire à leur extériorisation. D'autre part plus la lésion à démasquer est minime, plus elle doit exiger une amélioration importante pour devenir apparente.

Cette hypothèse expliquerait également mieux le balancement que nous avons constaté (obs. n° 21) entre syndrome parkinsonien et mouvements anormaux chez un malade qui prenait de la Lévodopa à dose constante et du trihexyphénidyl par intermittence : ses mouvements anormaux apparaissaient avec l'action de cette dernière drogue sur le syndrome parkinsonien et disparaissaient avec sa suppression

Enfin les lésions en cause ne sont peut-être pas seulement anatomiques mais également biochimiques et on peut alors concevoir l'hypothèse de l'hypersensibilité par dénervation comme un cas particulier de l'hypothèse lésionnelle.

Ainsi s'expliqueraient les insuffisances de la première et celles de la seconde (disproportion entre la richesse du tableau clinique et la pauvreté des lésions anatomiques), tandis que leur combinaison permettrait le mieux de comprendre à la fois l'abondance et la diversité des mouvements anormaux.

CONCLUSION

Nous avons décrit, analysé et différencié les mouvements anormaux observés au cours du traitement de 160 cas de syndromes parkinsoniens par la Lévodopa, puis examiné les hypothèses étiopathogéniques actuelles.

° ° °

Plus de la moitié (56%) des malades de notre échantillon ont été touchés, mais dans les 2/3 des cas légèrement, et le traitement n'a du être suspendu par leur faute que dans 3 des 10 formes "très fortes" ne comptant elles-mêmes que pour 1/10 des cas.

Nous les avons décrits un par un et nous avons constaté leur richesse sémiologique. Toutes les parties du corps peuvent être atteintes. La tête, et en particulier la région bucco-linguo-faciale, est de loin la plus concernée (dans les 4/5 des cas. mais c'est aussi dans cette région que le malade se sent le moins gêné. Il se plaint davantage des mouvements anormaux des membres, pourtant moins fréquents (1/2 des cas), mais qui viennent souvent parasiter le mouvement volontaire.

Dans leur étendue et leur intensité, comme dans leur siège et leur aspect, tous ces mouvements sont très variables d'un malade à l'autre et, chez un même malade, d'un jour à l'autre, voire d'un moment à l'autre, selon l'horaire de la dernière ingestion de Lévodopa, selon les émotions et les efforts (conversation, marche, etc...)

° ° °

Au titre des facteurs favorisants, nous avons relevé une fréquence d'apparition et une importance globale des mouvements plus grandes dans les formes les plus anciennes -généralement peu évolutives- et surtout dans les formes post-encéphalitiques : 5 fois dans 6 cas post-encéphalitiques certains, et 64 fois dans 100 cas possibles contre 19 fois dans 50 cas idiopathiques certains. L'intensité préalable du syndrome renforce l'importance -mais non la fréquence- des mouvements et ceux-ci prédominent toujours là où les signes de la maladie sont les plus sévères, en particulier du côté de l'hémiparkinson. La thalamotomie n'empêche pas les mouvements anormaux de la face mais diminue fortement ceux des membres, du côté opéré.

D'autre part l'amélioration thérapeutique du syndrome - l'akinésie d'abord, la rigidité ensuite - nous est apparue capitale à considérer. La dose de Lévodopa ne semble jouer un rôle que dans la mesure où elle détermine elle-même cette amélioration et l'accentue ensuite. Tout se passe comme si la levée de l'akinésie permettait l'apparition et augmentait la richesse des mouvements anormaux tandis que le niveau d'hypertonie restante influerait sur leur allure et leur type.

° ° °

D'après leurs conditions d'apparition et les analogies possibles, nous avons proposé de classer les mouvements anormaux provoqués par la Lévodopa en deux grands groupes.

Dans le premier nous avons réuni les mouvements précoces survenant sur terrain encore assez hypertonique :

- mouvements dyskinéto-hypertoniques complexes siègeant dans la région bucco-linguo-faciale,
- mouvements alternatifs parfois rythmés, peu amples, arrêtés par le mouvement volontaire,
- mouvements dystoniques, touchant surtout la musculature axiale, lorsque l'hypertonie restante est de type oppositionnel,
- mouvements lents stéréotypés,
- contractions plus ou moins persistantes.

Dans le second se situent des mouvements plus tardifs, succèdant généralement aux précédents sur un terrain devenu hypotonique :

- mouvements athétoïdes peu variés, exagérés par le mouvement volontaire, où subsiste une hypertonie d'action,
- mouvements choréïformes variés, persistant au repos,
- mouvements choréo-athétosiques intermédiaires à ces deux types et comme eux, prédominant au niveau des membres,
- mouvements de type ballique , amples et alternatifs.

Les mouvements du premier groupe rappellent les éléments du syndrome excitomoteur décrit dès 1923 par G. Lévy dans l'encéphalite prolongée et retrouvés ces dernières années à la suite de traitements prolongés par certains neuroleptiques.

Quant à ceux du second groupe, ils représentent les mouvements "de type choréoathétosique" que l'on constate dans de nombreux syndromes des noyaux gris centraux, le fait original étant ici leur atypie, leur diversité et leur variabilité très grandes.

Il reste les mouvements lents stéréotypés et les contractions persistantes qui n'avaient pas été décrits avant la lévodopa.

° ° °

Sur le plan étiopathogénique, plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces mouvements : hypersensibilisation des récepteurs dopaminergiques, compétition avec le système cholinergiques, compétition avec le système sérotoninergique, ou enfin extériorisation de lésions latentes du système striopallidal.

Plusieurs points dégagés au cours de notre étude nous conduisent à préférer la dernière théorie. En outre la richesse du tableau clinique s'expliquerait au mieux par la combinaison de différentes lésions :

- anatomiquement, elles peuvent être associées ou consécutives à la lésion nigérienne, spécifiques ou non, pallidales internes, externes ou néostriatales ;
- biochimiquement, elles peuvent être réversibles ou non, secondaires au déficit en dopamine ou bien liées à sa cause, car il ne faut pas oublier que le trouble initial de la synthèse de dopanine reste inconnu et persiste malgré le traitement par la Lévodopa.

° ° ° ° ° °
° ° ° °
° °
°

ANNEXE

Observation n° 8 : Monsieur D... , 48 ans, forme d'évolution lente, d'intensité moyenne, post-encéphalitique probable, ancienne de 9 ans.

Au 3e mois, il prend 4 g. de Lévodopa par jour mais il doit les fractionner par 250 mg à la fois. Au bout d'une demi-heure il éprouve des tiraillements de la bouche qui durent une heure et demie. S'il prend 500 mg à la fois il a une importante dyskinésie qui se traduit par des mouvements de rotation la tête à droite et à gauche et d'autre part lorsqu'il marche il place son bras droit un peu en dehors. Il lui arrive parfois de faire également en marchant de grands gestes de ses bras. Lorsqu'il se lève, il soulève très fortement l'épaule droite dans un mouvement brusque. La dyskinésie actuellement observée est différente de celle observée un mois auparavant : le mouvement de rotation de la tête à droite et à gauche èvoquait un torticolis spasmodique et il avait aussi alors de brusques mouvements de salutation relativement espacés.

Au 12e mois, il prend 4,5 g et présente des petites fasciculations de la lèvre supérieure et des contractions asymétriques de la face (rictus gauche), des mouvements du peaucier droit, du front et des sourcils. Il a conservé ses mouvements de rotation de la tête vers la droite. Il présente en outre des mouvements choréiques de la main gauche, avec ouverture-fermeture, des mouvements athétoïdes du même bras avec lancement de celui-ci en arrière et torsion comme pour attraper quelque chose. Sa marche est un peu dandinante et tous les mouvements précédents sont accentués à la marche, à la parole et à l'effort.

Observation n° 15 : Monsieur G..., 62 ans, forme d'évolution lente, de forte intensité, ancienne (30 ans), post-encéphalitique probable.

Dès la prise de 2 g., apparition d'une très importante dyskinésie bucco-linguale avec grimaces incessantes, protrusion de la langue sous les joues. La suspension du Parsidol et de l'Artane, puis la reprise de l'Artan à fortes doses (40 mg.) n'amènent pas de soulagement On voit même apparaître un incident avec accentuation de la dyskinésie et depuis la veille au soir du dernier examen, une respiration haletante avec dyspnée, écarquillement des yeux, tandis que l'amélioration générale observée reste inchangée.

La dose a été diminuée à 1 g. 50. On a encore une dyskinéde la langue, très diminuée. (il reste un baillement de carpe et des mouvements épisodiques de la langue). Il ne salive plus. Il n'a de petits mouvements de flexion-extension du pied gauche et une syncinésie homolatérale main-pied gauche. Le bilan clinique est satisfaisant.

Observation n°2I : Monsieur M... , 63 ans, forme d'évolution lente, de forte intensité, ancienne (I3 ans), post-encéphalitique probable,

Malade prenant 4 g. de Levodopa environ un mois. Il est très content du résultat et l'amélioration est considérable, mais on constate une marche sautillante un peu précieuse et maniérée et surtout au repos il y a une dyshinésie du pied gauche et de la jambe gauche. Il y a des mouvements de flexion et d'extension du pied

avec parfois une rotation du pied. Le rythme en est lent de 24 par minute. Parfois en position assise, un mouvement de reptation, de tout le membre inférieur survient avec reptation du genou, mais ce mouvement est plus espacé. Lorsqu'il fait un effort, il peut bloquer complètement les mouvements mais il revient aussitôt après? En outre quand il marche, on voit son membre supérieur gauche qui vient se placer derrière le corps assez haut d'ailleurs, ce qui associé au caractère précieux du pas, contribue à donner un caractère anormal à cette démarche et en même temps, on voit projeter les lèvres en avant, réalisant un museau de tanche de courte durée et d'amplitude modérée. C'est surtout la dyskinésie du pied avec mouvements de flexion et d'extension et de reptation du pied qui est le plus typique et le plus important.

Lorsque la dose est baissée à 3,5, il y a une amélioration des mouvements anormaux qui sont beaucoup moins amples. Il y a une instabilité minime à gauche avec une sorte de manièrisme dans la marche, avec une légère torsion de la tête. En position assise, il y a des soulèvements de la cuisse gauche et des mouvements de reptation du pied. Il y a une dyskinésie linguale. 23 jours plus tard, alors que la Levodopa est toujours à 3,5, mais qu'il y a 2 comprimés de Ponalide, les mouvements sont moins importants. Il y a toujours une instabilité du côté gauche. Des mouvements d'ouverture et de fermeture de la main à un rythme d'environ trente à la minute. La dyskinésie linguale est nette. Il y a encore un léger manièrisme, mais dans l'ensemble tout est mieux.

Plus tard, alors qu'il prend 3,5 de la Levodopa et qu'il abandonne la Polanide parce qu'il ne la tolérait pas, il y a une accentuation très importante des mouvements anormaux. D'une part, il y a en permanence une ouverture et une fermeture de la main gauche qui existe aussi bien lorsqu'il est assis que lorsqu'il est debout ou lorsqu'il marche. Il y a également un mouvement du pied gauche à forme de flexion et d'extension, mais également un mouvement de latéèralité avec torsion. Lorsqu'il est en position debout, il y a un mouvement de translation latérale du tronc. Dans la marche, il y a un léger sautillement, une démarche élastique. Il y a en même temps des mouvements de prodrusion de la langue. Malgré cela, l'amélioration est considérable. Il écrit un peu, il tape à la machine, il se trouve tout à fait transformé. Il faut signaler que les mouvements anormaux n'existent qu'à gauche, là ou le syndrome parkinsonien était de beaucoup le plus important.

Observation n° 33 : Madame L..., 47 ans, forme d'évolution lente, de forte intensité, ancienne (I7 ans), post-encéphalitique certaine, opérée à gauche en I96I et en I962.

A la dose de I,5, apparition de gêne dans la marche. Elle avait normalement une attitude penchée en avant et à droite. Lorsqu'elle se met à marcher, alors que tous les gestes sont améliorés, elle se penche à chaque pas à droite et elle fait comme une génuflexion avec inclination du tronc en avant et à droite. Les doses augmentant à 2 gr. Les troubles s'accentuent au point que chaque fois elle se casse en deux et qu'elle doit s'aggriper aux meubles pour ne pas être

projetée à terre, mais néanmoins elle se déplace.

Ensuite surviennemt des mouvements au repos, d'abord une contraction de la cuisse droite avec mouvements alternatifs de flexion et d'extension et de rotation. On les voit en position allongée, on les voit également en position assise où il y a un mouvement d'adduction et d'écartement de la cuisse qui survient à environ 66 par minute.

Quand après une interruption qui a amené une sédation pratiquement totale de la dyskinésie, on reprend le traitement, on voit réapparaitre des mouvements encore plus importants qui vont s'aggraver lorsque la dose est passée à 2 g. à 2g.50 puis à 3 g. au maximum il y a en position allongée gesticulation incessante du membre inférieur droit qui comporte des mouvements irréguliers, mais surtout une rotation rapide du membre inférieur droit avec parfois mouvements de flexion de la cuisse sur le bassin. Reptation rapide des orteils, comme s'il y avait un mouvement d'athétose rapide. En même temps, il y a une diffusion des décharges dans l'hémicorps droit dans l'épaule droite, dans le cou et un peu dans la face avec quelques grimaces. Lorsqu'on lui fait serrer les poings, les mouvements du cou s'accentuent et il y a alors des mouvements incessants. Lorsqu'on lui demande de bloquer tous les mouvements, elle arrive à le faire en bloquant le talon sur le lit, mais elle ne peut pas pas le faire très longtemps.

Dès qu'elle se lève, le corps est animé d'oscillations d'avant en arrière avec tendance à l'inclinaison sur la droite, diffusion des décharges dans le thorax et dans le cou et jusque dans la face et à chaque pas l'inclinaison du corps en avant est considérable.

Observation n° 49 : Monsieur V..., 50 ans, forme d'évolution lente, de forte intensité, ancienne (I2 ans), post-encéphalitique probable, intervention bilatérale.

Mouvements anormaux au cours d'un traitement qui a particulièrement réussi. Ces mouvements ne sont pas survenus tout de suite car il avait pu prendre pendant un certain temps 3 gr. (environ un mois et demi sans inconvénient), ensuite, bien qu'il ait baissé à 2 gr 50, il a des mouvements anormaux qui surviennent le matin, 2 H. après la première prise d'un gr. et qui cèdent vers midi, puis rechute une demi heure après la prise de midi, et sédation totale vers I5 Heures. Ce sont des mouvements assez importants de l'épaule à type de soulèvement et en même temps il y a une flexion de la tête à gauche avec rotation à gauche et un petit rictus vers la gauche. La reproduction est incessante et l'amplitude du mouvement est assez forte.

Observation n° 65 : Monsieur B..., 59 ans, forme d'évolution lente, de moyenne intensité, ancienne (8 ans), post-encéphalitique probable,

Il prend 3 g. 50 de la Levodopa. D'une part, il a des mouvements du pied gauche qui comportent un mouvement d'athétose et de torsion de la jambe, soulèvement et abaissement du genou, soulèvement et abaissement du pied dont le rythme est relativement rapide.

Il les a au repos, en position assise, mais également lorsqu'il est debout et on voit le gros orteil se mettre en hyperextension forte, parfois rester un certain temps en hyperextension, et ensuite le mouvement alternatif se déclenche. Il y en même temps une torsion de la face vers la gauche qui survient de manière intermittente. Les mouvements sont plus marqués lorqu'il fait un effort. Quand il parle il a des mouvements très amples du côté gauche qui correspondent à un excès du balancement normal des bras.

Il est a remarqué qu'avant le traitement par la Levodopa, c'est à gauche que les signes prédominaient et qu'actuellement, il y a des mouvements anormaux du côté gauche mais que ces mouvements correspondent à une hypercorrection par rapport au côté droit car c'est le côté gauche qui est de beaucoup le plus amélioré. En effet, il y avait une rigidité d'importance moyenne et que dans l'épreuve des marionettes, le mouvement du côté gauche était pratiquement nul. Actuellement il y a une rigidité minime à gauche et le mouvement des marionettes est preque normal à gauche. Il en est de même pour la passivité qui est devenue tout à fait normale à gauche alors qu'avant elle était presque impossible.

Observation n° 77 : Madame B..., (68 ans) forme subaiguë, de forte intensité, récente (3 ans), post-encéphalitique probable, opérée pour le côté gauche en 1967.

En prenant 5 gr. en une seule fois a eu des mouvements anormaux du pied gauche (flexion et extension du gros orteil) de la jambe gauche (extension), et de la cuisse gauche. En même temps elle présentait des dyskinésies bucco-linguales.

Observation n° 133 : Madame G..., (65 ans) forme d'évolution lente, d'intensité moyenne, ancienne (30 ans), post-encéphalitique certaine, opérée des deux côtés.

Elle présentait un syndrome choréo-athétosique ancien. Le syndrome parkinsonien est venu par la suite, masquant les mouvements choréo-athétosiques. Dès le début du traitement (à 2 g.) il y a une amélioration de la rigidité et réapparition du syndrome choréo-athétosique ancien, atteignant les bras et les jambes, s'accentuant lors des mouvements volontaires. A 0,5 g. les mouvements disparaissent, l'amélioration clinique obtenue également.

Observation n° 158 : Monsieur F..., (56 ans) forme d'évolution lente, de très forte intensité, ancienne (20 ans), post-encéphalitique certaine, opéré pour le côté droit en 1961.

Après un mois de traitement, à 3 g 50, il présente des mouvements assez importants : protrusion de la langue (importante), mouvements d'ouverture-fermeture de la bouche, avec machonnement, des mouvements stéréotypés du bras droit (geste de se lisser la moustache). Tous ces mouvements sont augmentés à la parole.

B I B L I O G R A P H I E

(1) BRISSAUD E. :"Pathogénie et symptômes de la maladie de Parkinson." Leçons sur les maladies nerveuses receuillies et publiées par H. Meige vol. 1, 469-487,Paris (1895).

(2) TRETIAKOFF C. : "Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson." Thèse. Paris (1919).

(3) ESCOUROLLE R. DE RECONDO J. GRAY F. "Etude anatomopathologique des syndromes parkinsoniens." IV° Symposium de Bel Air, Genève 1970, Monoamines, noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson,173-229, Masson, Paris (1971).

(4) BERTLER A. ROSENGREN E. : "On the distribution in brain of monoamies and on enzymes responsible for their formation." Experiencia (Basel), 15, 382-388, (1959).

(5) CARLSSON A. ; "The occurence, distribution and physiological role of cathecolamines in the nervous système." Pharmacological revue, 11, 490-493 (1959).

(6) EHRINGER H. HORNYKIEWICZ O. : "Verteilung von Noradrenaline und Dopamine im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankugen des extrapyramidalen Systems." Klin. Wschr., 38, 1236-1239,(1960).

(7) BARBEAU A. : "Preliminary observations on abnormal cathecolamine metabolisme in basal ganglion diseases." Neurology, 10, 5, 446-451, (1960).

(8) BARBEAU A. MURPHY G. SOURKES T. L. : " Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia." Science,133, 1706-1707, (1961).

(9) BIRKMAYER W. HORNYKIEWICZ O. : "Der L-Dopa. Effkt bei der Parkinson Akinese." Wien. Klin. Wschr., 73, 787-788, (1961).

(10) BARBEAU A. : "Biochemistry of Parkinson's disease." In : Proceeding of the seventh International Congress of Neurology, Rome, 1961, vol. 2, 925, Societa Grafica Romana, Rome, (1961).

(11) COTZIAS G.C. VAN WOERT M.H. SCHIFFER L.M. : "Aromatic Amino Acides and modification of Parkinsonisme." New England J. Med., 276, 374-379, (1967).

(12) COTZIAS G.C.PAPAVASILIOU P.S. : "Therapeutic studies of Parkinsonian patients : Long term effects of D,L and L Dopa." In : Proceeding of 2nd In ternaional Congress of NeuroGenetics and NeuroOphtalmology, Montréal, (1967).

(13) COTZIAS G.C. : "L-Dopa for Parkinsonism." New England J. Med., 278, 11, 630, (1968).

(14) COTZIAS G.C. PAPAVASILIOU P.S. GELLENE R. : "Modification of Parkinsonisme. Chronic treatment with L-Dopa." New England J. Med., 280, 7, 337-345, (1969).

(15) BARBEAU A. : " L-Dopa therpy in Parkinson's disease : a critical review of nine year's expérience." Canad. Med. Ass. J., 101, 791-801, (1969).

(16) SIEGFRIED J. : "Deux ans d'expérience avec la L-Dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase." Rev. neurol., 122, 4, 243-248, (1970).

(17) SIEGFRIED J. KLAIBER R. ZIEGLER W.H. : "Abnormal movements with L-Dopa and Ro IV-1402." In : Laurentia Research Conference on L-Dopa, Val David, Québec, vol. 1, 114-118, F.A. Davis, Philadelphia, (1970).

(18) YAHR M.D. DUVOISIN R.C. HOEHN M.M. SCHEAR M.J. BARETT R.E. : "L-Dopa. Its clinical effects in Parkinsonism." Trans. Americ. Neur. Ass., 93, 56-63, (1968).

(19) YAHR M.D. DUVOISIN R.C. SCHEAR M.J. BARETT R.E. HOEHN M.M. : "Treatment of Parkinsonism with Levodopa." Arch. Neurol., 21, 343-354, (1969).

(20) YAHR M.D. : "Results of long-term administration of L-Dopa." In : IV° Symposium de Bel-Air, Genève, 1970, 403-410, Masson, Paris, (1971).

(21) TISSOT R. GAILLARD J.M. GUGGISBERG M. GAUTHIER G. de AJURIAGUERRA J. : "Thérapeutique du syndrome de Parkinson par la L-Dopa "per os" associée à un inhibiteur de la décar boxylase (Ro IV-4602)." Press. Medicale, 77, 17, 619-622, (1969).

(22) GAUTHIER G. de AJURIAGUERRA J. SIMONA B. CONSTANDINIS J. EISENRING J.J. KRASSOIEVITCH M. YANNIOTIS G. TISSOT R. : "Thérapeutique du Syndrome parkinsonien par la L-Dopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase." Rev. neurol., 123, 5, 297-319, (1970).

(23) GAUTHIER G. TISSOT R. : "Remarques cliniques sur les syndromes extrapyramidaux." In : IV° Symposium de Bel-Air, Genève, 1970, 301-311, Masson, Paris, (1971).

(24) MARKHAM C.H. : "The choreoathetoïd movement disorder induced by Levodopa." Ibid. 485-490.

(25) LHERMITTE F. : "Traitement des syndromes parkinsoniens par la L-Dopa. A propos de 171 cas." Ibid. 411-418.

(26) BOUDIN G. CASTAIGNE P. LHERMITTE F. BECK H. GUILLARD A. MARTEAU R. PEPIN B. RONDOT P. RAPHY B. : "Traitement des syndromes parkinsoniens par la L-Dopa. A propos de 77 observations." Rev. neurol. 122 89-102, (1970).

(27) SIGWALD J. RAYMONDEAU C. : "Les mouvements anormaus obsevés au cours du traitement de la maladie de Parkinson par la L-Dopa." Rev. neurol., 122, 2, 103-112, (1970).

(28) SIGWALD J. CHOMETTE G. RAYMONDEAU C. : "Antagonisme et compétition entre syndrome parkinsonien et syndrome choréoathétosique. Cas cliniques d'association. Les mouvements anormaux provoqués par la Lévodopa chez les parkinsoniens." Sem. Hop. Paris, 48, 9, 609-624, (1972).

(29) POIRIER L.J. : "Le système striopallidal et ses mécanismes accessoires au regard de la physiopathologie extrapyramidale." Presse Medicale, 31, 1395-1401, (1970).

(30) BEDARD P. LAROCHELLE L. PARENT A. POIRIER L.J. : "Expérimental physiopathology of the striopallidal system." In : IV° Symposium de Bel-Air, Genève, 1970, 231-241, Masson,Paris, (1971).

(31) HOEHN M.M. : "The epidemiology of Parkinsonisme." Ibid. 281-300.

(32) SIGWALD J. : "Le traitement de la maladie de Parkinson par la Lévodopa. Principes. Conseils pratiques. Réflexions." Nouv. Press. Med., 1, 10, 679-682, (1972).

(33) DRACIUS M. : "Le traitement de la maladie de Parkinson par la Lévodopa. Etude de 258 observations personnelles réunies par le

Dr J. Sigwald dans le service de neurologie de l'Hôpital Léopold-Bellan à Paris." Thèse, Paris-Sud, 14, (1972).

(34) MONES R.J. ELIZAN T.S. SIEGEL G.J. : "Analysis of L-Dopa induced dyskinesias in 51 patients with Parkinsonism." J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 34, 668-673, (1971).

(35) CASTAIGNE P. RONDOT P. RIBADEAU-DUMAS J.L. : "Traitement médical de la maladie de Parkinson." Ann. Med. Int., 123, 4, 357-364, (1972).

(36) WEISS J.L. YENG L.K. CHASE T.N. : "Long Lasting Dyskinesia induced by Levodopa". The Lancet, 7707, 1016-1017, (1971).

(37) BARBEAU A. "Fonctions of the striatum". In : IV° Symposium de Bel-Air, Genève, 1970, 385-402, Masson, Paris, (1971).

(38) CASTAIGNE P. LAPRESLE J. CHAIN P. : "Dyskinésie complexe persistante, secondaire à un traitement neuroleptique". Rev. Neurol. 120, 3, 215-219, (1969).

(39) BERGOUIGNAN M. LOISEAU P. : "Encéphalite épidémique : maladie d'Economo-Cruchet". In : Encyclopédie Med.-Chir. 17048 C 10 (1964).

(40) SCHWOB R.A. LAMBERT P. : "Dyskinésies volitionnelles et spontanées". In : Encyclopédie Med.-Chir. 17008 A 10, (1964).

(41) STEG G. : "Physiological aspects on L-Dopa hyperkinesias". In : IV° Symposium de Bel-Air, Genève, 1970, 275, Masson, Paris, (1971).

(42) ALBE-FESSARS D. : "Tentative d'explication neuro-physiologique de la pathologie du Parkinson". Ibid. 243.

(43) HORNYKIEWICZ O. : "Histochemistry, Biochemistry and Pharmacology of Brain Cathecolamines in Extrapyramidal Syndromes in Man". Ibid. 143-158.

(44) FUXE K. HOKFELD T. UNGERSTEDT U. : "Localisation of Monoamines in the Central Nervous System. Ibid., 23-60.

(45) UNGERSTEDT V. : "6-hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons". Europ. J. Pharmacol. 5, 107, (1968).

(46) ANDEN N.E. : "Pharmacological and anatomical implications of induced abnormal movements with L-Dopa". In : L-Dopa and Parkinsonism 136, F.A. Davis, Philadelphia, (1970).

(47) KLAWANS H.L. MAC KENDALL R.R. : "Observations on the effect of Levodopa on tardive lingual-facial-buccal dyskinesiae". J. Neurolog. sci. 14, 2, 189-192, (1971).

(48) ADAMS R. VAN BOGAERT L. VAN DER EECKEN H. : "Dégénérescences nigro-striées et cérébello-nigro-striées (unicité clinique et variabilité pathologique des dégénérescences préséniles à forme de rigidité extra-pyramidale)". Psychiat. Neurol. 44, 219-259, (1961).

Vu, le Président de Thèse

F. LHERMITTE

Vu, le Doyen de la Faculté

P. CASTAIGNE

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET